UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1975 N° 163

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LUC Phuong Liên, épouse CAILLIEZ
née le 16 Juillet 1948

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

METHEMOGLOBINEMIE AVEC CYANOSE CHEZ LES ENFANTS DE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE

(A propos de 16 cas)

Président : M. P. SATGE - Professeur

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER-ENFANTS MALADES

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LUC Phuong Liên, épouse CAILLIEZ
née le 16 Juillet 1948

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE.....

METHEMOGLOBINEMIE AVEC CYANOSE CHEZ LES ENFANTS DE FAIBLE POIDS DE NAISSANCE

(A propos de 16 cas)

Président : M. P. SATGE - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A RENE

A MES PARENTS

A MES GRANDS PARENTS

A MES SOEURS

A MA TANTE

A MES ONCLES

A TOUTE MA FAMILLE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548106_0010

A Monsieur le Professeur SATGE

Qui nous a proposé le sujet de ce travail et qui nous fait l'honneur de présider notre thèse.

Nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur COLIN

Qui nous a aidé, conseillé tout au long de notre travail, toujours avec bonne humeur.

Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance.

A Tout le Personnel du Laboratoire de l'Institut de Puériculture

A Madame CHICHERY

En remerciement de leur collaboration.

A Monsieur le Docteur NOBRE

qui nous a précédé dans l'étude de la méthémoglobinémie transitoire du prématuré et qui nous a aidé à la mise en route de notre travail.

A Monsieur le Professeur agrégé CHARLAS
qui nous a initié à la pédiatrie dans le
service du professeur VIALATTE et qui nous
a aidé à comprendre le monde des prématurés.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I- INTRODUCTION.....	1
II- RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE ET CLINIQUE.....	3
III- TECHNIQUE.....	14
IV- POPULATION NORMALE.....	18
V- DETAILS DES OBSERVATIONS.....	23
VI- TABLEAUX RESUMANT LES FAITS PRINCIPAUX CLINIQUES, BIOLOGIQUES, THERAPEUTIQUES.....	44
VII- DONNEES DE LA LITTERATURE PEDIATRIQUE (Résultats normaux et pathologiques).....	54
VIII- DISCUSSION.....	65
IX- CONCLUSIONS.....	73
XI- BIBLIOGRAPHIE.....	76

La cyanose est un signe fréquemment observé dans un centre de néonatologie. Les causes organiques, insuffisance cardiaque ou respiratoire, sont à l'origine de la majorité des cas. Mais lorsqu'une défaillance cardio-respiratoire ne fait pas sa preuve, que la cyanose reste isolée, nous devons évoquer une cause métabolique, beaucoup plus rare : la méthémoglobinémie.

De 1969 à 1975, à l'Institut de Puériculture de Paris, nous n'avons observé que seize cas de méthémoglobinémie avec cyanose. Nous nous proposons d'étudier leurs circonstances de survenue, d'en dégager les causes, ou tout au moins les facteurs favorisants.

II- RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE ET CLINIQUE

La méthémoglobinémie est caractérisée par la présence d'une quantité anormalement élevée de méthémoglobine dans les globules rouges, on devrait donc dire "méthémoglobinocytémie".

La cyanose apparait quand le taux atteint : 1,5 g/100 ml de sang total (soit 10 % de l'hémoglobine totale chez un sujet non anémique). (KAPLAN) (25)

Dans les conditions normales, le fer de l'hème est à l'état ferreux et l'hémoglobine fixe l'O_2 de façon réversible, assure son transport jusqu'aux tissus.

La méthémoglobine est une hémoglobine anormale dont le fer est à l'état ferrique : elle est inapte au transport de l'O_2

$$\underset{Fe^{++}}{\text{Hémoblobine}} \underset{\text{réduction}}{\overset{\text{oxydation}}{\rightleftharpoons}} \text{Méthémoglobine}$$

Le taux physiologique de méthémoglobinémie ne dépasse pas 1 %, un système enzymatique réduit la méthémoglobine au fur et à mesure de sa formation. Le mécanisme de cette méthémoglobinisation spontanée est mal élucidé.

Il existe en fait deux systèmes réducteurs qui diffèrent par leur spécificité enzymatique et par leur importance physiologique. Ces systèmes de réduction de la méthémoglobinémie sont "étroitement couplés avec celui de la glycolyse intra-érythrocytaire" (SCHAISON) (46).

Le premier système est aussi le plus important. Il réduit les 9/10 de la méthémoglobine formée : c'est la méthémoglobine réductase I ou la réductase à $NADH_2$ ou encore diaphorase. Le transporteur d'O_2 est le $NADH_2$ fourni par la voie principale de la glycolyse intra-érythrocytaire en anaérobie.

$$\text{Met Hb} + NADH_2 \xrightarrow{\text{diaphorase}} \text{Hb} + \text{NAD}$$

Le deuxième système est accessoire, il ne joue pratiquement aucun rôle à l'état physiologique. L'accepteur d'O_2 est le $NADPH_2$ fourni par le shunt des pentoses. Cette voie secondaire conserve un intérêt thérapeutique : le Bleu de méthylène l'active et la rend opérationnelle.

Les méthémoglobinémies peuvent se voir dans trois circonstances :

a- Les méthémoglobinémies toxiques : les intoxications aiguës produisent un excès de méthémoglobine qui déborde les capacités de réduction des globules rouges.

b- Les déficits congénitaux enzymatiques où les activités réductrices sont absentes, réduites, ou inefficaces.

c- Les hémoglobinopathies M : où l'activité enzymatique est impuissante en raison d'une anomalie de l'hémoglobine.

Les méthémoglobinémies sont : soit acquises, d'origine toxique, soit congénitales portant sur une anomalie de l'hémoglobine, soit sur les systèmes enzymatiques.

LES METHEMOGLOBINEMIES TOXIQUES

Les substances méthémoglobinisantes produisent une oxydation excessive de l'hémoglobine dépassant les capacités de réduction des globules rouges.

La sensibilité partioulière du jeune nourrisson à ces produits toxiques est due à :

- une capacité de réduction plus faible à cet âge de la vie ((BARTOS et DESFORGES (3); ROSS et DESFORGES (44); ZIPURSKY (64) ; RICHARD (41-42)));

- l'oxydabilité plus grande de l'hémoglobine foetale (BETKE) (5-6) qui constitue la majeure partie de l'hémoglobine totale.

"Expérimentalement, la toxicité in vivo de ces corps est très variable" (KAPLAN) (25).

Certains de ces produits sont des méthémoglobinisants directs : comme les nitrites. D'autres agissent par l'intermédiaire de leurs métabolites formés in vivo : ex.: les nitrates ne sont pas directement méthémoglobinisants, mais dans l'organisme, ils se transforment en nitrites qui sont méthémoglobinisants.

Les méthémoglobinémies toxiques des jeunes enfants sont d'origine alimentaire ou médicamenteuse.

En effet des quantités excessives de nitrates peuvent être apportées par l'ingestion de soupe de carottes (31, 50), d'épinards (51), par l'eau de canalisation urbaine (2, 34, 56,57), par l'eau de puits(8,11), par l'eau de pluie (40, 55).

Par ailleurs, des produits utilisés pour la désinfection du linge, du matériel dans les services de néonatologie peuvent provoquer des épidémies de méthémoglobinémie comme le pentachlorophénol (1, 43), le trichlorocarbanilide (17, 32, 38) ; YAFFE (60) insiste sur le danger présenté par ces produits ou par leurs métabolites.

Cliniquement, la méthémoglobinémie se traduit par une cyanose qui apparait lorsque le taux de méthémoglobinémie se situe autour de 10 % ou de 1,50 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang. Le début est brutal ou progressif suivant les circonstances. La cyanose est généralisée avec cependant une prédominance péribuccale et palmoplantaire. Son intensité est variable : du teint "gris" au teint "lilas" voire presque noir.

Le plus souvent la cyanose est isolée, sans signe d'accompagnement ni respiratoire, ni cardiaque, et bien supportée par l'enfant. L'examen clinique est pauvre.

Dans certains cas un taux élevé de méthémoglobine, supérieur à 50 % peut entraîner des signes d'anoxie : somnolence, agitation, tachycardie, dyspnée dont la discrétion contraste avec l'importance de la cyanose.

Le diagnostic est envisagé :

- sur la clinique ;
- les données anamnestiques ;
- sur l'aspect brun chocolat du sangqqui ne rosit pas au contact de l'oxygène ;
- sur l'identification de la méthémoglobine au spectrophotomètre. Son pic d'absorption à 634 μ est caractéristique et disparait après addition de cyanure.

Le traitement comporte :

- l'éviction du produit toxique, ce qui est suffisant dans les cas modérés ;
- l'exsanguinotransfusion en cas d'intoxication associée ou d'hémolyse intense ;
- l'administration du bleu de méthylène en urgence dans les cas graves : par voie intraveineuse à la dose de 1 mg à 3mg/kg de poids à partir d'une solution à 1 % diluée avec 8ml de glucosé isotonique, poussée lentement en 3 à 5 minutes. L'effet est spectaculaire : la cyanose disparait rapidement. Une seconde injection d'une demi dose une à deux heures plus tard peut être pratiquée si l'amélioration est incomplète. Aux doses préconisées, il n'y a aucun risque de surdosage ; à forte dose, le B.D.M. est en effet méthémoglobinisant.

On peut également utiliser l'acide ascorbique (37) son action est plus lente, mais il ne comporte aucun risque de surdosage. Sa posologie est de 100 à 500 mg/kg de poids. Des injections répétées seraient plus actives qu'une perfusion continue. Son administration se fait par voie intra-veineuse, ou intra-musculaire ou per os.

Le B.D.M. est le produit de choix pour un traitement d'attaque pour sa rapidité d'action, et l'acide ascorbique pour le traitement d'entretien étant donné son innocuité (30).

Voici résumée une liste non exhaustive d'agents méthémoglobinisants (d'après FAIVRE) (14).

Intoxication d'origine alimentaire

Nitrites :

- de sodium : colorant, saumures
- de potassium
- d'ammonium.

Nitrates :

- eau polluée (puits, pluie, canalisation urbaine) ;
- épinards
- carottes
- nitrate de sodium.

Nitrobenzène (pâtisserie)

- essence de mirbane.

Intoxication d'origine médicamenteuse

Nitrates :

- nitrate d'ammonium
- sous-nitrate de bismuth.

Nitrite

Chlorate de potassium

Trichlorocarbanilide (Nobacter*, Solubacter*, Septivon Laril*, Cutisan*)

Phenacétine (Véganine*, Compralgyl*, Salgydal*, Asceine ND*)

Paracetaminophenol (Doliprane*, Algotropyl*, Rectoplexil*)

Acetanilide (Salgydal*)

Phenylhydrazine

Phenylhydroxylamine et ses dérivés : antipyrine, pyramidon, cryogénine

Anesthésiques locaux :

- benzocaïne
- prilocaïne

PAS

Dinitrophénol

Pentachlorophénol

Polyphénols : résorcinol, pyrogallol

Dérivé nitré du toluène : nitroglycérine, Trinitrine

Piridium* (Phenazopyridine).

Sulfone : diaphenylsulfone

Sulfamides : Sulfanilamide, Sulfapyridine, Sulfadiazine.
Primaquine
Bleu de méthylène
Oxyquinoléine - Microlyse*

Autres origines

Aniline : encre, teinture.
Paranitraline : crayon-feutre.
Naphtalène (antiseptique, insecticide).
Paradichlorobenzène (déodorant, insecticide).

LES METHEMOGLOBINEMIES PAR DEFICIT ENZYMATIQUE CONGENITAL

Chez les sujets atteints, les systèmes réductasiques sont absents ou inefficaces.

L'hypothèse d'un déficit enzymatique a été formulée par GIBSON (22) en 1948, confirmée par SCOTT (48,49) en 1959, qui démontre l'absence de l'activité réductasique dans les globules rouges.

Les études génétiques ont montré qu'il s'agit de maladies récessives autosomiques. Les homozygotes ont une activité réductasique pratiquement nulle, les hétérozygotes une activité intermédiaire.

KAPLAN et BEUTLER (26) ont mis au point une technique d'électrophorèse des systèmes réductasiques. Grace à cette technique, WEST (58), BLOOM et ZARKOWSKY (7), DETTER et Coll. (12) ont mis en évidence l'existence de quatre variants structurels de la diaphorase : "il existe un polymorphisme moléculaire recouvrant les différentes variétés d'enzymopathies, diaphorasiques" (KAPLAN) (26,27). Cette hétérogénéité biologique pourrait expliquer le polymorphisme clinique de ces maladies.

Cliniquement la cyanose a les mêmes caractères que ceux décrits dans lesméthémoglobinémies toxiques. Elle débute dès le premier jour de vie, ou le plus souvent, dans les jours qui suivent. Son intensité est variable : dans les formes

graves, on peut observer des signes d'anoxie : céphalées, vertiges, tachycardie, dyspnée. Elle tend à s'atténuer vers la puberté. Le préjudice est essentiellement esthétique. Le taux de méthémoglobine varie de 20 % à 45 %.

Les sujets hétérozygotes ne sont pas méthémoglobinémiques, leur activité diaphorasique est intermédiaire. Cependant, ils semblent plus sensibles aux toxiques méthémoglobinisants surtout pendant les premiers jours de la vie : l'observation de SCHNEEGANS(47) montre bien la difficulté diagnostique dans un tel cas.

Dans 15 % des cas de déficits enzymatiques congénitaux, on retrouve des troubles neurologiques variés (retard mental, psychomoteur, troubles du tonus).

Dans un petit nombre de cas, le décès survient dans les premières semaines de vie, lorsque la méthémoglobinémie est très importante entraînant une profonde anoxie.

Dans la majorité des cas, la tolérance est bonne, et la longévité ne semble pas être affectée.

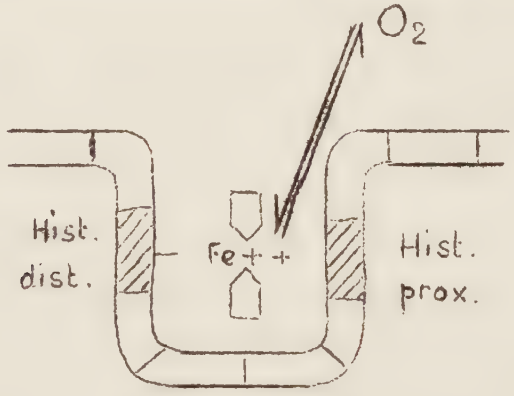
Le traitement est permanent, par de l'acide ascorbique administré à la dose de 0,50 g à 1,50 g par jour : on note une amélioration des signes fonctionnels, mais le taux de méthémoglobinémie est peu modifié. Le B.D.M. peut être administré per os à la dose de 200 mg à 1 g, deux à trois fois par semaine : "il permet la régression quasi totale de la méthémoglobinémie".(SCHAISON) (46).

LES HEMOGLOBINOPATHIES M

Les hémoglobinopathies M se définissent par des anomalies structurales de l'hémoglobine, rendant inefficaces les systèmes enzymatiques réducteurs.

Les hémoglobines humaines sont formées par 4 chaines polypeptidiques et 4 hèmes dont le fer est à l'état ferreux. L'hémoglobine adulte comporte 2 chaines α et 2 chaines β, l'hémoglobine foetale : 2 chaines α et 2 chaines γ

Chaque hème est fixé dans une boucle de la chaîne polypeptidique. La cinquième valence du Fe est fixée à l'azote de l'histidine proximale (α_{87} - β_{92}) par une liaison de coordination. La sixième valence du Fe est fixée sur l'azote de l'histidine distale (α_{58} - β_{63}) par l'intermédiaire d'un atome d'O_2 dans l'oxyhémoglobine, par une molécule de H_2O dans la méthémoglobine : cette liaison est labile.



Représentation schématique de l'insertion de l'hème dans une poche tapissée d'acides aminés apolaires. Seules les histidines peuvent devenir polaires. L'oxygénation ne peut se faire qu'à une seule place.

D'après H. LEHMAN cité par KAPLAN (25).

Différentes variétés d'hémoglobines M ont été isolées. L'Histidine proximale ou distale peut être remplacée par une Tyrosine qui a une charge acide : "la liaison n'est plus labile, expliquant l'irréversibilité de la méthémoglobine". SCHAISON (46) . La substitution peut se faire sur la chaine α ou β. Des substitutions dans la région de l'Hème ont également été étudiées.

PAULING et ITANG (cités par KAPLAN) (25) ont évoqué la notion de maladie moléculaire mais c'est Gérald PARK qui, le premier, a identifié la mutation en cause et a formulé en 1961 l'hypothèse pathogénique (19, 20, 21).

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Seuls les hétérozygotes ont été étudiés jusqu'à présent, les formes homozygotes étant probablement léthales.

La cyanose apparait dès les premiers jours de la vie quand la substitution a lieu sur la chaine α, plusieurs mois après si la substitution a lieu sur la chaine β : la cyanose apparait au fur et à mesure que l'hémoglobine foetale ($\alpha_2 \gamma_2$) est remplacée par l'hémoglobine adulte ($\alpha_2 \beta_2$).

La cyanose peut prendre une couleur spéciale, gris ardoisé ou verdâtre : ce signe est inconstant. Le taux de méthémoglobine ne dépasse pas 25 %, la cyanose est bien tolérée, le plus souvent, reste isolée, sans signe respiratoire, cardiaque ou hématologique. Une vie à peu près normale est possible et le pronostic est bon.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'étude biochimique de l'hémoglobine qui montre des anomalies spectroscopiques, électrophorétiques, et dans la fixation des ligands.

Le bleu de méthylène est inefficace, il n'existe aucun traitement.

Principaux caractères différentiels des méthémoglobinées d'après SCHAISON (46)

Institut de Recherches sur les leucémies et les maladies du sang (Pr J. BERNARD), Hôpital Saint-Louis. Paris.

		Héréditaires		Acquises
		Déficit en diaphorase	Hb M	Toxiques
Antécédents	Cyanose familiale	0	+	0
	Présence dès naissance	+	+ ou o	0
	Agent toxique	0	0	+
Laboratoire	Spectre d'absorption de la Met.Hb	normal	anormal	normal
	$NADH_2$ diaphorase	↓	normal	normal
	Electrophorèse d'Hb	normal	Hb M	normal

III- TECHNIQUE

PRINCIPE

La technique utilisée est celle de HEGESH (23,24) qui est une modification de celle de EVELYN et MALLOY (13). Elle assure une meilleure précision en dosant la méthémoglobine préexistante dans des conditions huit fois plus concentrées que celles proposées par EVELYN et MALLOY. Il est alors possible de miniaturiser la méthode et de réduire les proportions à 200 µl comme celà se fait au laboratoire de l'Institut de Puériculture.

Le principe général de la méthode est le suivant : une première lecture est faite à 632 mµ (pic de la méthémoglobine), avec un lysat de sang. Après addition de cyanure, une deuxième lecture permet de connaitre la ligne de base. La différence entre les deux D.O. est fonction de la méthémoglobine préexistante. Dans un deuxième temps, on transforme la totalité de l'hémoglobine en méthémoglobine par addition de ferricyanure et on dose ensuite la méthémoglobine totale comme précédemment (fig. 1).

Le rapport entre la méthémoglobine préexistante et la méthémoglobine totale est exprimé en pourcentage.
Un deuxième calcul, tenant compte de la concentration en hémoglobine, permet de rendre les résultats en g de méthémoglobine pour 100 ml de sang.

REACTIFS

1- Ferricyanure de K 5 % dans l'eau. Conservation 1 mois au réfrigérateur dans un flacon teinté.

2- Tampon phosphate 0,5 M. pH 7,2

Sol. A = (PO_4H_2K) = 68 g/l

" B = ($PO_4H\ a_2$) = 89 gg/l

Sol. 0,5 M ⟶ 28,5 ml - A
PH 7,2 + 71,5 ml - B (au qs 100 ml)

ajuster à pH 7,2 à l'aide de 8 ml de NaOH N.

3- Mélange ferricyanure PO_4^{---} (Réactif 1 = 0,2 ml
(à préparer extemporanément) (Réactif 2 = 2,5 ml
eau qs = 10 ml

4- Solution aqueuse de cyanure de Na = 10 %
(1 mois au réfrigérateur en flacon teinté).

5- Acide acétique 12 %.

6- Solution neutralisée de cyanure (R_4 = 1 ml
(conservation = 6 heures) (R_5 = 0,9 ml

MODE OPERATOIRE

Dans un petit tube à centrifuger Eppendosf introduire successivement 700 µl d'eau et 200 µl de sang.
Agiter. Attendre de 3 à 5 mn. Ajouter ensuite 300 µl de tampon.
Agiter. Attendre 5 mn et centrifuger 12 mn à grande vitesse.

Les lectures seront faites en utilisant un Unicam Sp 800 et des microcuves (Vol. 1 ml - longueur 20 mm):

- Introduire 800 µl du centrifugat dans la cuve et lire la D.O. à 632 m (soit A_1). Ajouter 20 µl de cyanure, mélanger soigneusement, lire à nouveau la D.O. à 632 (soit A_3).

- Dans une cuve propre, introduire 700 µl de réactif 3 et 100 µl de lysat primitif. La lecture à 632 mµ donne une nouvelle valeur (A_2). Après addition de 20 µl de cyanure, une nouvelle lecture donne (A_4).

CALCUL

$(A_1 - A_3)$ correspond à la MetHb préexistante.

$(A_2 - A_4)$ correspond à la MetHb totale.

$$\frac{(A_1 - A_3) \times 100}{(A_2 - A_4) \times 8} = \text{MetHb en \% d'Hb totale.}$$

- Exemple $= \frac{(59 - 54)\ 100}{(99 - 39)\ 8} = 1\ \%$

Hb = 14,5 g % - MetHb $= \frac{14,5 \times 1}{100} = 0,14$ g %

HENRIETTE

DN = 7.01.75

PN = 1800 g

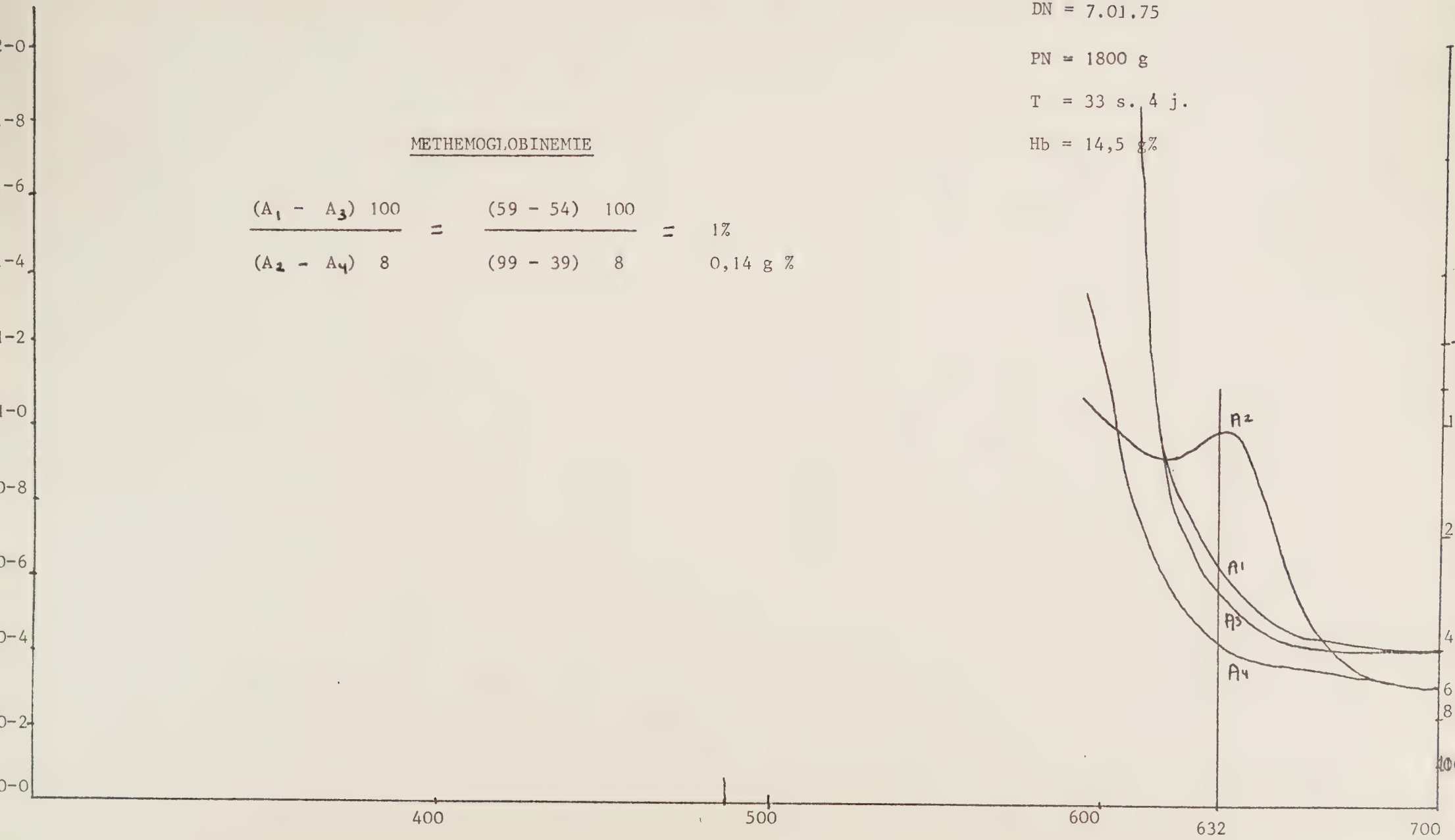
T = 33 s. 4 j.

Hb = 14,5 g%

METHEMOGLOBINEMIE

$$\frac{(A_1 - A_3)\ 100}{(A_2 - A_4)\ 8} = \frac{(59 - 54)\ 100}{(99 - 39)\ 8} = 1\%$$

$$0{,}14\ g\ \%$$



IV- POPULATION "NORMALE"

Nous considérons d'abord la population constituée de nouveau-nés normaux de faible poids de naissance, étudiés par une équipe de l'Institut de Puériculture de Paris : (R. NOBRE, C. CRUMIERE, R. NARBOUTON, J. COLIN (36), dans le but d'établir des moyennes de méthémoglobinémie dans les premiers jours de vie : ces moyennes vont nous servir de référence pour étudier les cas de méthémoglobinémie avec cyanose.

L'enquête concerne 185 enfants dont le poids de naissance varie entre 900 g à plus de 2500 g., et dont le terme est compris entre 30 et 41 semaines. Les enfants ont été pris au hasard, "parmi une population d'apparence normale, c'est à dire sans signe infectieux, sans hyperbilirubinémie grave, sans détresse respiratoire, sans anémie ...." (36).

a- Mai 1971 à Octobre 1971 : une première série de dosage de la méthemoglobine au 18ème jour chez 63 enfants.

b- Octobre 1971 à Octobre 1972 : dosage de la méthémoglobine au 6ème jour chez 122 enfants.

c- 1973 : dosage de méthémoglobine du 30ème au 40ème chez 29 enfants.

Les résultats sont groupés sur les tableaux I, II, III et IV.

TABLEAU I

Méthémoglobinémie (exprimée en pourcentage par rapport à l'hémoglobine totale) en fonction de l'âge du prématuré et de son poids de naissance.

	PN	Nbre de cas	Extrèmes	Moyenne	Ecart Type	Nbre de cas ⩾3 %	Nbre de cas ⩽ 1 %
6°jour	900 à 1500	20	0,80 à 1,45	1,09	±0,3	0	10
	1500 à 2000	57	0,35 à 5,83	1,17	±0,74	2	13
	> 2000	45	0,40 à 7,6	1,24	±1,02	1	18
18°jour	900 à 1500	5	1,20 à 3,60	2,01	±0,96	1	0
	1500 à 2000	45	0,60 à 7,7	1,83	±1,12	4	11
	> 2000	13	0,90 à 2,2	1,4	±0,59	0	2
30° au 40°jour	900 à 1500	7	0,50 à 2,4	1,22	±0,59	0	2
	1500 à 2000	15	0,45 à 2,4	1,23	±0,39	0	2
	> 2000	7	0,15 à 2,2	1,12	±0,65	0	2
	adultes	8	0,20 à 0,70	0,41	±0,14	0	8

TABLEAU II

Méthémoglobinémie (exprimée en pourcentage par rapport à l'hémoglobine totale, et en gramme pour 100 ml de sang) en fonction de l'âge et du poids de naissance des enfants.

Jours	PN	Nbre	Methemoglobine en % Hb Tot.			Methemoglobine en g %		
			Extrêmes	Moyenne	Ecart Type	Extrêmes	Moyenne	Ecart Type
6e	900-1500	1	0,7					
	1500-2000	50	0,72 à 5,8	1,37	0,75	0,12 à 0,52	0,22	0,08
	>2000	41	0,4 à 7,6	1,3	1,09	0,07 à 1,17	0,22	0,17
18e	900-1500	5	1,2 à 3,6	2,14	0,93	0,20 à 0,37	0,25	0,07
	1500-2000	48	0,6 à 7,7	1,81	1,39	0,10 à 1,4	0,25	0,22
	>2000	19	0,9 à 2,2	1,40	0,37	0,14 à 0,30	0,19	0,04
30-40e	900-1500	5	0,50 à 2,4	1,28	0,74	0,07 à 0,26	0,14	0,08
	1500-2000	14	0,45 à 2,40	1,22	0,42	0,05 à 0,26	0,16	
	>2000	6	0,15 à 2,20	1,05	0,69	0,01 à 0,17	0,09	0,06

TABLEAU III

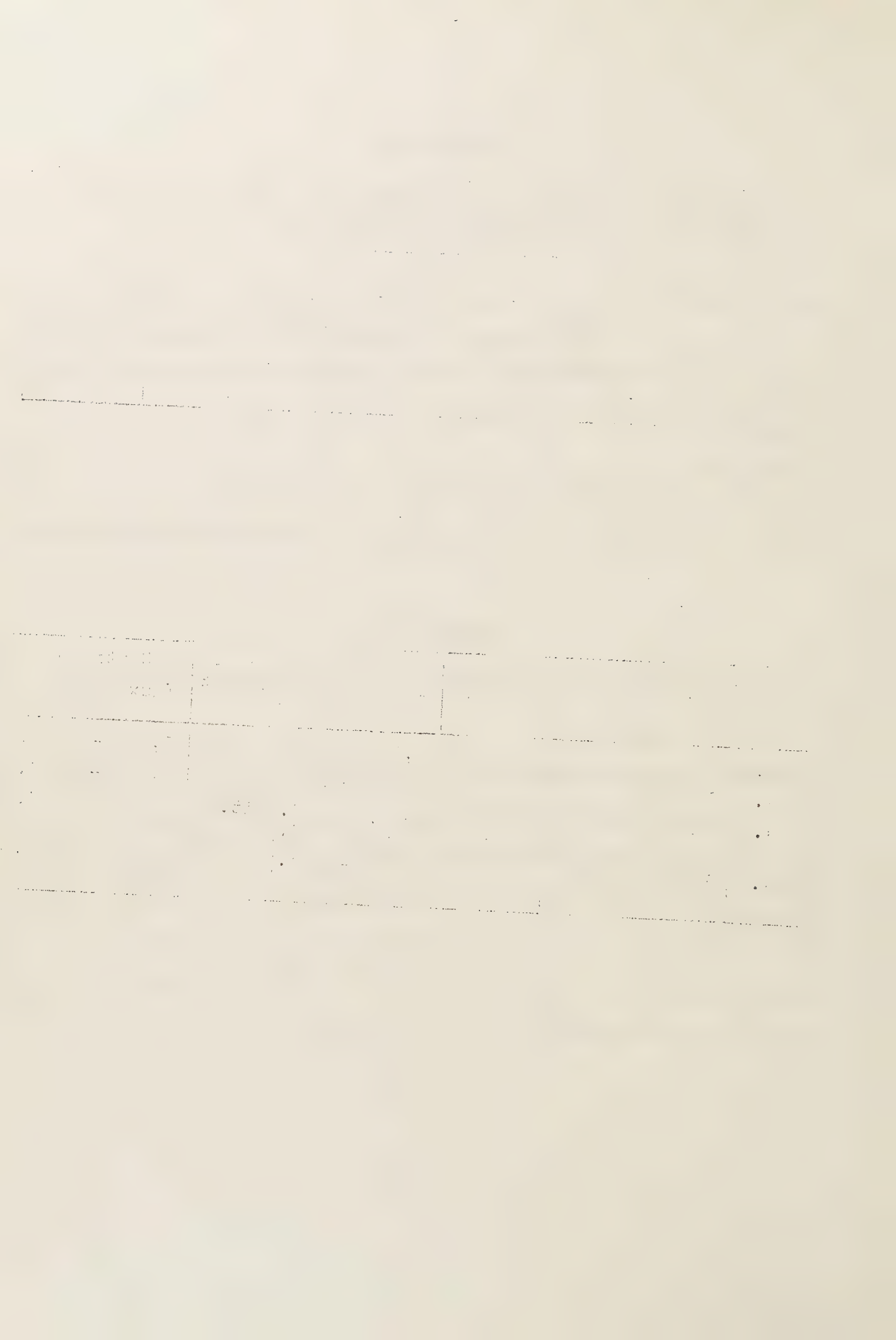
Comparaison de la méthémoglobinémie (en % d'Hb totale) des dysmatures et des prématurés, le 18° jour.

	Nbre de cas	Extrêmes	Moyenne	Ecart Type	$\geqslant 3$ %	$\leqslant 1$ %
Dysmatures PN 1400 à 2100 g. Terme 30 à 40 S.	39	0,90-4,1	1,52	± 0,68	1	7
Prématurés PN 1500 à 2100 g. Terme 30 à 35 S.	29	0,80-7,7	1,91	± 1,8	4	6

TABLEAU IV

Méthémoglobinémie dépassant 5 % et ne s'accompagnant pas de cyanose.

	Poids	Terme	Cyanose	Découverte Taux	Age	Traitement	Controle Taux	Age
Obs.1	2000	34 I/2	0	7,1 %	18j.	0	1,4 %	43 j.
Obs.2	1700	33	0	7,7 %	18j.	0	1,6 %	24 j.
Obs.3	2200	38	0 —	7,6 % 8,4 %	7j. 8j.	Vit.C	3,2 %	9 j.
Obs.4	1700	34	0	5,8 %	6j.	0	3,3 %	16 j.



V- DETAIL DES OBSERVATIONS

OBSERVATION 1 - Carole L... est née le 14-7-73 au terme d'une grossesse gémellaire de 36 semaines I/2, pesant 2600 g.

La grossesse a été suivie, on note une albuminurie par intermittence, traitée par un régime sans sel.

L'accouchement est spontané, la rupture de la poche des eaux provoquée, le liquide est teinté, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est à 8 à la première minute.

L'examen clinique de l'enfant est satisfaisant à son arrivée au Centre de Puériculture.

A partir du 4ème jour, l'enfant présente des résidus gastriques importants, une selle sanglante, un gros foie, une hyperleucocytose à 18000 globules blancs, une acidose métabolique, et le prélèvement gastrique d'entrée est positif à pyocyanique : on suspecte une infection et on traite l'enfant par de l'ampicilline associée à la gentamicine pendant 16 jours.

Au 6ème jour, devant la persistance des résidus gastriques, l'enfant reçoit du métoclopramide en injections intramusculaires pendant 10 jours.

Du 6ème jour au 14ème jour : aucun incident n'a été noté.

Au 14ème jour, on remarque une cyanose peribuccale alors que l'enfant est sous 25 % d'O2, cyanose isolée, sans autre signe clinique. La cyanose s'accentue, on augmente l'O2 à 40 % : la pa O2 pratiquée en radiale est à 122 mm de Hg. On évoque alors le diagnostic de méthémoglobinémie qui sera confirmé par le dosage : 18 % de méthémoglobine, soit 2,23 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang total. L'enfant est traité par du bleu de méthylène en I.V. à la dose de 1 mg/kg puis 50 mg de Vitamine C en I.M. 4 fois par jour. Le B.D.M. a un effet spectaculaire, l'enfant rosit en 10 minutes. Le lendemain, le taux de méthémoglobine est de 12,2 %, la cyanose n'est pratiquement plus visible.

Au moment de la méthémoglobinémie, l'enfant ne présente ni hypoglycémie, ni hypocalcémie, ni acidose, ni diarrhée. Mais la coproculture du 13ème jour est positive à streptocoque D, les prélèvements de nez, gorge, anus, sont positifs à pyocyanique. Il reçoit à ce moment là de la colistine associée à la gentamicine, à la nystatine, et du métoclopramide. L'enfant est au lait artificiel dilué dans de l'eau minérale.

OBSERVATION 2 - Valérie B ... est née le 24-8-71 au terme d'une grossesse de 37 semaines, pesant 2350 g.

La mère avait une infection urinaire au 3ème, 5ème, 7ème mois de la grossesse.

L'accouchement se passe sans problème, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est à 10 à la première minute.

Bon examen clinique à son arrivée à l'Institut de Puériculture. Une antibiothérapie (ampicilline + gentamicine) est instituée d'emblée sur les données anamnestiques.

Au 2ème jour de vie, on note quelques pauses respiratoires avec changement de teint, l'apparition progressive d'une cyanose péribuccale et sous-unguéale sous 30 % d'O2, sans signes de détresse respiratoire. Les résidus gastriques ayant tendance à augmenter, l'enfant reçoit du métoclopramide en injection intramusculaire.

Dans les jours qui suivent, malgré une oxygénothérapie à 36 %, le teint gris, la cyanose péribuccale persistent.

Au 7ème jour, on demande un dosage de méthémoglobine : le taux est à 15 % soit 2,27 g. pour 100 ml de sang. L'enfant reçoit du B.D.M. à la dose de 1 mg/kg en I.V. La cyanose disparait totalement en 12 heures.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

Au moment du dosage de la méthémoglobine, l'enfant ne présente ni hypoglycémie, ni hypocalcémie, ni acidose, ni diarrhée. Cependant, le prélèvement vaginal d'entrée est positif à Klebsielle ainsi que la coproculture du 7ème jour. En plus de son antibiothérapie, l'enfant reçoit également du métoclopramide. Il est nourri au lait maternel.

OBSERVATION 3 - Mylène R... est née le 8-10-69 au terme d'une grossesse gemellaire de 37 semaines, pesant 2225 g.

On ne possède aucun renseignement sur la grossesse, ni sur l'accouchement. Le coefficient d'APGAR est à 6 à la première minute.

A son arrivée au Centre de Puériculture, on note une hyperexcitabilité nette.

Sa soeur jumelle est infectée.

Au 2ème jour de vie, des apnées se produisent, accompagnées de cyanose. Il existe une hypoglycémie sévère (0,03 g) nécessitant l'administration d'A.C.T.H. pendant 4 jours et d'hydrocortisone pendant 20 jours, la glycémie reste difficile à équilibrer jusqu'au 6ème jour.

Devant la notion de la soeur jumelle infectée, des épisodes d'apnée accompagnée de cyanose, d'hypoglycémie persistante, on suspecte une infection et l'enfant est traitée par de la céphaloridine associée à la colistine.

Du 3ème au 6ème jour, il existe un état de mal convulsif traité par du diazepam, du phenobarbital.

Au 5ème jour, apparition d'une alcalose gazeuse, compensée par une perte de bases, et qui cède vers le 10ème jour.

La cyanose notée dès le 2ème jour persiste malgré une oxygénothérapie à 35 % d'O2. Elle est isolée, sans signe cardio-respiratoire. On demande un dosage de méthémoglobine qui montre un taux de 20 % au 8ème jour, soit 3,90 g. pour 100 ml de sang.

Au moment du dosage de la méthémoglobine le pH est à 7,37, pCO2 = 29, BE = -8, paO2 = 120 mm de Hg sous 35 % d'O2. La calcémie est subnormale à 80 mg ; la glycémie reste basse autour de 0,12 g. On signale d'autre part une diarrhée minime, plus marquée les jours suivants.

Les prélèvements gastriques et oculaires sont positifs à pyocyanique au 4ème jour et pendant 20 jours. L'enfant est au lait maternel.

OBSERVATION 4 - Ghislaine T... est née le 5-4-74 au terme d'une grossesse de 37 semaines, pesant 1700 g.

La grossesse est marquée par une toxémie gravidique, l'accouchement se fait par césarienne (contractions utérines, métrorragies depuis quelques jours).

Le coefficient d'APGAR est à 10 à la première minute, désobstruction et ventilation ont été faites de façon systématique.

Examen clinique normal à son arrivée au Centre de Puériculture.

Au premier jour de vie, l'alimentation orale par du lait maternel est mal tolérée, les résidus gastriques sont importants : l'enfant est traité par du métoclopramide en injections intra-musculaires. La glycémie est basse autour de 0,16 g/l : on perfuse l'enfant avec du sérum glucosé, la glycémie se stabilise alors autour de 0,50 g/l.
Malgré le traitement par le métoclopramide, les résidus gastriques augmentent, l'abdomen devient ballonné, douloureux à la palpation : on suspecte une entérocolite d'autant plus que la culture du méconium est positive à pyocyanique, qu'il existe une hyperleucocytose à 30 000 globules blancs dont 91 % de polynucléaires. L'enfant est traitée par la colistine associée à la gentamicine à partir du 3ème jour.

L'absence d'image radiologique typique, la rapide amélioration clinique, la normalisation de la N.F.S. permettent de réfuter le diagnostic d'entérocolite.

Au 7ème jour, l'alimentation orale est reprise progressivement.
Dans les jours qui suivent, l'enfant a un bon comportement sur le plan digestif et neurologique.

Au 12ème jour on arrête l'antibiothérapie, la nystatine et le métoclopramide.

Au 14ème jour, on est frappé par la pâleur avec cyanose de l'enfant. A l'auscultation on trouve un petit souffle systolique : on évoque le diagnostic de cardiopathie cyanogène, on fait cependant un test d'hyperoxie : sous 100 % d'02, la pa02 est à 220 mmHg, et le sang reste très noir. On écarte le diagnostic de cardiopathie cyanogène et on demande un dosage de méthémoglobine : le taux est à 17 %, soit 2,41 g pour 100 ml de sang.

L'enfant est traité par du B.D.M. à la dose de 1 mg/kg en I.V. Le lendemain le taux de méthémoglobine est à 2,75 %. L'activité diaphorasique dosée au 18ème jour est à 2,3 unités Hegesh.

Au moment de la méthémoglobinémie l'enfant ne présente ni trouble digestif, ni hypocalcémie, ni hypoglycémie, il ne reçoit aucun médicament. Il est nourri au lait artificiel dilué dans de l'eau minérale.

OBSERVATION N° 5 - Tanguy V... est né le 8-5-74 au terme d'une grossesse de 36 semaines, pesant 2000 g.

La grossesse est marquée par des métrorragies, peu abondantes, au 4ème mois, sans étiologie précise.

La rupture de la poche des eaux a eu lieu 4 jours avant l'accouchement, le liquide est clair, la mère reçoit de la pénicilline associée à la colistine pendant 4 jours. L'accouchement est spontané, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est à 10 à la première minute.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant a un bon examen clinique, mais il est un peu hyperexcitable.

Au 2ème jour de vie, il existe une leucopénie à 3500 blancs, un ictère un peu précoce à 48 mg de bilirubine a la 12ème heure de vie, des résidus gastriques. Devant ces signes cliniques et biologiques, devant la notion d'une rupture prématurée de la poche des eaux, on suspecte une infection bien que les prélèvements bactérioliques d'entrée soient négatifs (mais la mère était sous antibiothérapie 4 jours avant l'accouchement). On juge prudent de traiter l'enfant par de la colistine associée à la céphaloridine, à la nystatine, de mettre l'enfant sous photothérapie.

Au 3ème jour de vie, les résidus gastriques sont importants, l'enfant reçoit du métoclopramide en injections intramusculaires. L'enfant est toujours hyperexcitable, présentant à plusieurs reprises des signes cutanés "en tissu d'arlequin". Des mouvements anormaux à type de mâchonnement, de crises toniques, apparaissent. La ponction lombaire du 3ème jour montre 42 éléments, 2 g. d'albumine. La P.L. assure un contexte infectieux que confirme une leucopénie persistante à 4400 globules blancs. On considère qu'il s'agit peut être d'une méningite débutante et on modifie le traitement antibiotique : l'association colistine-céphaloridine est remplacée par de l'ampicilline en I.V. et de la gentamicine en I.M. et en intra-rachidien.

Au 4ème jour de vie, on note une cyanose sans signe de détresse respiratoire, on demande un dosage de méthémoglobine : le taux est à 19,5 % soit 3,31 g. pour 100 ml de sang total. La cyanose régresse facilement après une injection I.V. de B.D.M. à la dose de 1 mg/kg qui sera relayée par des injections intra-musculaires de Vitamine C. L'activité diaphorasique dosée au 8ème jour est égale à 1,9 unités Hegesh.

Au moment de la méthémoglobinémie l'enfant a encore des résidus gastriques, mais ne présente ni diarrhée, ni acidose (pH 7,40, B.D. = 2,5) ni hypoglycémie (0,64 g) ni hypocalcémie (95 mg). Il reçoit à ce moment là du diazépam, du phénobarbital, du métoclopramide, de la gentamicine, de l'ampicilline. Il est au lait maternel.

Il faut également signaler qu'un savon antiseptique, contenant du trichloro-carbanilide a été utilisé pour la toilette du 1er jour de vie.

OBSERVATION 6 - Alexandre R... est né le 30-4-74 au terme d'une grossesse de 38 semaines 2 jours, pesant 1570 g.

Pendant le 1er mois de la grossesse la mère est traitée par de l'éthinyl-oestradiol et du dydrogestérone. Dans les mois qui suivent, on note une toxémie gravidique avec une tension à 23/14, une albuminurie à 1 g., traitée par du furosémide.

L'accouchement est normal. Le liquide amniotique est teinté, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR égal à 10 à la première minute.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant présente une hypoglycémie à 0,13 g nécessitant une perfusion de sérum glucosé. L'alimentation orale par du lait maternel est commencée dés le 1er jour. Les résidus gastriques sont importants : on administre à l'enfant du métoclomapride en injections intramusculaires. Malgré cette thérapeutique, la tolérance alimentaire est médiocre, on passe une sonde duodénale à l'enfant, et on l'alimente à la pompe.

Devant les résidus gastriques importants, le teint gris de l'enfant, on suspecte une infection, on refait les prélèvements bactériologiques : les prélèvements de la gorge, de l'estomac reviennent positifs à colibacilles non agglutinées, l'examen cytobactériologique des urines est également positif à colibacilles non agglutinées, l'hémogramme, le liquide céphalorachidien restent normaux, on décide cependant de traiter l'enfant par de la colistine associée à la gentamicine. La radiographie de l'abdomen est normale, éliminant ainsi le diagnostic d'entérocolite.

Au 6ème jour de vie, on est frappé par le teint gris ardoisé de l'enfant, sans signe de détresse respiratoire. On demande un dosage de méthémoglobine : le taux est à 10,5 % soit 2,13 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang. La cyanose régresse facilement après une injection I.V. de B.D.M. à la dose de 1 mg/kg ; le taux de méthémoglobine descend à 4 %. L'activité diaphorasique est égale à 1,1 unité Hégesh.

Au moment de sa méthémoglobinémie, l'enfant présente encore des résidus gastriques, mais n'a pas de diarrhée, pas d'acidose, pas d'hypocalcémie, par contre la glycémie reste limite à 0,35 g. Il est traité à ce moment là par de la colistine, gentamicine, de la nystatine, du métoclopramide. Il est nourri au lait maternel.

OBSERVATION 7 - Olivier G ... est né le 10-12-73 au terme d'une grossesse de 37 semaines 4 jours, pesant 2070 g.

La mère est traitée par du diéthinyl oestradiol au début de la grossesse.

L'accouchement est normal, mais le liquide amniotique est teinté, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est égal à 10 à la première minute.

A 5 heures 45 de vie, l'enfant présente une détresse respiratoire, il est transféré à l'Institut de Puériculture. Pendant le transport, il reçoit 6 ml de glucosé à 30 % per os (son dextrostix était blanc).

A son arrivée au Centre, l'enfant a un examen clinique normal. La radiographie pulmonaire montre des opacités réticulogranités fines dans les 2 champs. On suspecte une infection sur la notion de liquide amniotique teinté, de détresse respiratoire. On traite l'enfant par de la céphaloridine associée à la gentamicine et à la nystatine. La N.F.S. est normale, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.

Sur le plan métabolique, il existe une hypoglycémie très importante nécessitant le maintien d'une perfusion de glucosé pendant 12 jours.

Au 2ème jour de vie, on voit apparaitre des trémulations assez importantes.

Au 3ème jour de vie, les résidus gastriques sont importants, l'enfant est traité par du métoclopramide en injections intramusculaires. La coproculture, et le prélèvement gastrique sont positifs à Escherichia Coli.

Au 5ème jour de vie, tous les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs, on arrête l'antibiothérapie.

Au 7ème jour, on note une cyanose sous 30 % d'oxygénothérapie, sans signe de détresse respiratoire, les gaz du sang étant satisfaisants (PaO2 = 85 mm pH = 7,36, B.D. = +3) : on demande un dosage de méthémoglobine. Le taux est à 8,6 % soit 1,46 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang. L'enfant est traité par du B.D.M. à la dose de 1 mg/kg en I.V., le lendemain le taux est à 1,6 %. L'activité diaphorasique est égale à 0,8 unités Hegesh.

Au moment de la méthémoglobinémie, l'enfant a des selles liquides (qui existent déjà depuis le 1er jour). La glycémie reste limite à 0,30 g, la calcémie est normale, la magnésémie basse à 12 mg. A ce moment là, l'enfant ne reçoit que du métoclopramide. Il est nourri au lait maternel.

OBSERVATION 8 - Samuel D... est né le 1-10-74 au terme d'une grossesse de 38 semaines, pesant 2320 g.

La grossesse est marquée par des métrorragies au 3ème mois, par un épisode fébrile 24 h. avant l'accouchement : la mère est traitée par de l'ampicilline.

L'accouchement est normal, le liquide amniotique clair, la présentation céphalique, le coefficient d'APGAR est égal à 9 à la première minute.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant présente un aspect de prématuré, avec des macules qui disparaissent rapidement en quelques heures. Il est polyglobulique, on lui pratique une saignée de 10 ml. L'alimentation orale par du lait maternel est commencée le 1er jour.

Au 2ème jour, les résidus gastriques sont importants, on traite l'enfant par du métoclopramide en injections intra-musculaires. Par ailleurs l'examen clinique montre une hépatosplénomégalie, l'ictère est important et précoce à 180 mg de bilirubine au 2ème jour. Devant ces signes cliniques et biologiques et la notion d'épisode fébrile, 24 h avant l'accouchement, chez la mère, on suspecte une infection, et on traite l'enfant par de l'ampicilline associée à la gentamicine, à la nystatine. L'hémogramme reste normal ; les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs (la mère ayant reçu de l'ampicilline 24 h avant l'accouchement).

Au 7ème jour de vie, on remarque le teint grisâtre de l'enfant, sans signe de détresse respiratoire, avec des gaz du sang satisfaisants:
(PaO_2 = 60 mm, pH = 7,35, B.D. =-0,5, PCO_2 = 46,5 mm).

On fait pratiquer un dosage de méthémoglobine : le taux est à 17,6 % soit 3,6 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang. On traite l'enfant par du B.D.M. en I.V. à la dose de 1 mg/kg, le lendemain le taux de méthémoglobine est à 5,5 %. L'activité diaphorasique dosée au 7ème jour est égale à 0,75 unités Hegesh.

Au moment de la méthémoglobinémie l'enfant ne présente ni diarrhée, ni hypocalcémie, ni hypoglycémie, la magnésémie est normale, il reçoit à ce moment là de l'ampicilline, de la gentamicine, de la nystatine, du métoclopramide. Il est nourri au lait maternel.

Par ailleurs, il existe un ictère important à 180 mg de bilirubine totale au 2ème jour (dont 34 mg de bilirubine directe) à 115 mg au 19ème jour (dont 16 mg de bilirubine directe), cet ictère s'accompagnant d'une hépatosplénomégalie. Des investigations entreprises par la suite n'ont pas permis d'en trouver l'étiologie.

OBSERVATION 9 - Eric G... est né le 22-3-75 au terme d'une grossesse de 37 ou 38 semaines, pesant 2100 g.

Pas d'incident notable au cours de la grossesse. La mère est une primipare, primigeste de 40 ans : on décide de pratiquer une césarienne ; le coefficient d'APGAR est à 10 à la première minute.

Il n'existe aucun signe anamnestique d'infection.

A la clinique, le dextrostix de l'enfant est à 0,30 g : l'enfant reçoit du glucose à 30 %.

A son arrivée au Centre, l'enfant est trémulant et hyperexcitable. Il reçoit tout de suite du lait maternel, mais l'alimentation orale est mal tolérée, les résidus gastriques importants. Les glycémies restent limites pendant les premières heures.

Au 2ème jour, on note une érythrocyanose, trémulations, hyperexcitabilité, résidus gastriques persistent : l'enfant reçoit du métoclopramide en injections intra-musculaires.

Tous les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs.

Au 3ème jour, persistance de l'érythrocyanose, l'hématocrite montre une polyglobulie. Devant le teint "lilas" de l'enfant, sans signe cardio-respiratoire, on évoque le diagnostic de méthémoglobinémie : un test d'hyperoxie est pratiqué. La paO2 est à 220 mm Hg sous 50 % d'O2. Le taux de méthémoglobine est à 13,6 % soit 3 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang. L'enfant reçoit du B.D.M. en I.V. à la dose de 1 mg/kg. Le taux de méthémoglobine descend à 2,5 %, 5 heures après l'injection de B.D.M. La diaphorase est à 1,3 unités Hegesh.

Le teint érythrocyanosique persiste cependant jusqu'au 5ème jour.

Au moment de la méthémoglobinémie, l'enfant a des résidus gastriques, mais sa glycémie est normale à 0,66 g/l, sa calcémie normale à 93 mg, la magnésémie est normale à 21 mg, il n'y a pas d'acidose (pH 7,33, B.D. =-4,5).

L'enfant reçoit du métoclopramide, il est nourri au lait maternel.

Par la suite, évolution favorable. Aucun incident notable pendant le reste du séjour.

OBSERVATION IO - Olivier L... est né le 10-4-75 au terme d'une grossesse de 37 semaines 5 jours, pesant 1550 g.

La grossesse est marquée par une prise de poids excessive de 12 kg, avec oedèmes des mains et des chevilles, en début de grossesse ; traitée par un régime hyposodé pendant les derniers mois.

3 semaines avant l'accouchement, on note une diminution des mouvements foetaux. Fissuration de la poche des eaux 48 h avant l'accouchement. Des métrorragies surviennent le jour de l'accouchement. La césarienne est décidée en cours de travail : il existe des signes de souffrance foetale : liquide teinté, Dip I et Dip II très profonds. La mère a 38° de température au moment de l'accouchement. Le coefficient d'APGAR est à 9 à la première minute.

Le dextrostix de l'enfant est à 0,25 à la naissance ; il reçoit du glucosé à 30 %.

L'enfant est transféré au Centre.

A son arrivée : teint rose sous air, mais trémulations, le dextrostix est à 0,20, le pH à 7,33, le B.E. =-4.

Les premiers jours : on note une hypoglycémie importante et persistante qui s'est compliquée d'une apnée avec arrêt cardiaque, malgré un apport important de glucides per os et en I.V. : l'enfant reçoit des corticoïdes et de l'A.C.T.H.

Dés le 2ème jour, l'enfant est mis à la céphaloridine associée à la gentamicine dans la crainte d'une infection : mère fébrile au moment de l'accouchement, liquide teinté, hypoglycémie sévère, résidus gastriques importants, nécessitant l'administration de métoclopramide en injections intra-musculaires.

Tous les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs (mais la mère a reçu de l'ampicilline avant l'accouchement).

Au 2ème jour de vie : la coproculture de selles méconiales est positive à Aeromonas et à staphylocoque.

Au 4ème jour de vie : le laboratoire qui fait le dosage des gaz du sang, signale que le sang ne rosit pas sous O2 : on fait alors un dosage de méthémoglobinémie qui montre un taux à 10 % soit 1,49 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang total. L'enfant reçoit du B.D.M. en I.V. à la dose de 1 mg/kg ; 5 h après l'injection le taux descend à 5,7 %. La diophorase est à 0,69 unités Hegesh.

On signale que l'enfant a reçu au moment de la méthémoglobinémie, par erreur, des doses excessives de métoclopramide injectable. Par ailleurs, il a des résidus gastriques importants, mais il n'a pas de diarrhée, sa calcémie est à 95 mg, mais la glycémie est basse à 0,11 g, le pH = 7,36, B.D. = 0).

L'enfant reçoit à ce moment là de la céphaloridine associée à la colistine, de la nystatine, du métoclopramide (à doses excessives, par erreur). Il est au lait maternel.

Dans les jours qui suivent, l'hypoglycémie importante et prolongée, persiste malgré un apport important de glucides et le traitement par les corticoïdes.

A partir du 5ème jour, la glycémie est facilement stabilisée. Mais des chiffres à nouveau inférieurs à 0,30 sont notés de façon transitoire au 13ème jour, et au cours de la 3ème semaine.

Au début de la 2ème semaine, il se produit en outre un syndrome hémorragique avec localisation rénale.

On pense que les troubles observés sont liés à une infection foeto-maternelle : la mère a 38° de température au moment de l'accouchement, et dans les 48 h suivant l'accouchement, une pneumopathie sévère se déclare.

OBSERVATION II - Sonia S... est née le 20-8-75 au terme d'une grossesse de 37 semaines et pesant 1990 g.

Sa grossesse est marquée par plusieurs épisodes d'infections vaginales et urinaires traitées. On note une albuminurie depuis le début de la grossesse. 5 jours avant l'accouchement, la mère est hospitalisée pour contractions utérines, métrorragies, et fissuration de la poche des eaux ; elle est traitée par 2 g de céphalotine.

L'accouchement est spontané, le liquide amniotique est clair, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est à 7 à la première minute.

A la naissance, l'enfant présente une détresse respiratoire modérée avec un Silverman à 3, le dextrostix est à 0,35 : l'enfant reçoit 10 ml de bicarbonate et 5 ml de glucosé à 30 %.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant est rose sous 40 % de FiO2, ne présente pas de problème respiratoire, on suspecte cependant une infection devant la détresse respiratoire inexpliquée, la longue histoire infectieuse de la mère.

Au 1er jour de vie, l'alimentation orale par du lait maternel commencée d'emblée, est mal supportée, les résidus gastriques sont importants, on diminue progressivement la FiO2.

Au 2ème jour de vie, l'enfant reçoit du métoclopramide en injection intra-musculaire. On arrête l'oxygénothérapie. Les glycémies sont satisfaisantes.

Au 3ème jour de vie, la bilirubine est à 88 mg, l'enfant est mis sous photothérapie. Elle continue à augmenter jusqu'au 6ème jour où elle atteint 105 mg, puis régresse régulièrement dans les jours qui suivent.

Au 5ème jour de vie, on note un petit accès de cyanose péribuccale et périorbitaire, on aspire l'enfant qui rosit, mais il existe toujours une petite cyanose.

Au 6ème jour de vie, on note un nouveau changement de teint. On suspecte une infection sur les arguments anamnestiques, jusqu'à présent les arguments cliniques sont insuffisants. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie, pas d'éruption, pas d'acidose,métabolique, la N.F.S. est normale, les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs sauf le prélèvement de l'oreille qui est positif à moraxelle et la peau au citrobacter, la PaO2 = 84, PCO2 = 45, B.D. ⊖ 7, pH = 7,34 : on décide de mettre l'enfant sous HOOD avec un FiO2 = 25 % et de le traiter par de l'ampicilline associée à la gentamicine, et à la nystatine. Au début de l'après midi, on note un nouveau changement

de teint. On évoque le diagnostic d'une méthémoglobinémie, le dosage montre un taux de méthémoglobine à 22 % soit 3,5 g de méthemoglobine pour 100 ml de sang. La diaphorase est à 1,04 unités Hegesh. L'enfant reçoit du B.D.M. à la dose de 1 mg/kg en I.V. et de la Vitamine C en I.M.

Après ce traitement la méthémoglobinémie est à 3,5 % soit 0,5 g %. Le jour de la méthémoglobinémie, la glycémie est normale, la calcémie normale ; la N.F.S. normale, la bilirubine à 105.

L'enfant présente encore quelques résidus gastriques. Il reçoit du métoclopramide depuis 4 jours, et a eu quelques injections d'ampicilline et de gentamicine. Il est nourri au lait maternel.

Au 9ème jour, l'enfant semble gris, mais le dosage de méthémoglobinémie montre un taux à 0,8 %. Il faut noter que l'enfant est d'origine algérienne et qu'il présente un subictère à ce moment là.

Evolution simple par la suite : pas de signes infectieux, pas de problèmes respiratoires.

OBSERVATION I2 - Laure G... est née le 25-9-75 au terme d'une grossesse de 38 semaines et pesant 2000 g.

La mère est "fatiguée" au début de sa grossesse ; elle est traitée par du Diazepam et du clorazépate dipotassique. Elle est prise en psychothérapie par la suite. Elle fume un paquet I/2 de cigarettes par jour, le développement utérin est signalé comme insuffisant jusqu'au mois de juin. 3 jours avant l'accouchement elle est hospitalisée pour bilan, avant césarienne décidée de façon systématique (primipare de 36 ans et tuberculose pulmonaire récente).

L'accouchement se fait par césarienne. Le coefficient d'APGAR est à 7 à la 1ère minute ; 8 à la troisième minute, l'enfant est mis sous 02.

A son arrivée au Centre de Puériculture, enfant rose sous 02, ne posant pas de problème. L'alimentation orale par un lait artificiel est commencée dés le 1er jour. On note des résidus gastriques.

Au 2ème jour de vie, les résidus gastriques augmentent, l'enfant reçoit du métoclopramide en injections intra-musculaires.

Au 3ème jour de vie, on note "un teint lilas" sous air. On se pose le problème d'une éventuelle méthémoglobinémie. La tolérance alimentaire est meilleure. L'enfant va bien. La méthémoglobinémie n'a pas été dosée.

Par la suite, aucun problème. L'enfant reste rose sous air.

Mais au 7ème jour de vie, le dosage systématique de méthémoglobinémie (pratiquée par le service pour les enfants traités par le métoclopramide) montre un taux à 11 % soit : 1,76 g de méthémoglobine pour 100 ml de sang ; sa diaphorase à 1,12 U.H.

Jusqu'à présent l'enfant ne présente aucun problème, mis à part ses résidus gastriques des 1ers jours, la calcémie, la glycémie sont normales. La N.F.S. normale. Il n'y a pas de diarrhée, les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs. Il est au lait artificiel et il reçoit du métoclopramide depuis.

OBSERVATION I3 - Georges T ... est né le 6-10-75 au terme d'une grossesse de 39 semaines, pesant 2300 g.

La grossesse est normale,bien suivie.

L'accouchement est spontané par voie basse, la présentation céphalique, le liquide amniotique est teinté, bien que l'on n'ait noté aucun signe de souffrance fœtale. Le coefficient d'APGAR est égal à 10, sans précision chronologique. L'enfant reçoit 5 ml de glucosé à 30 %,est mis sous oxygénothérapie.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant est rose sous O2, mais on note une polypnée régulière à 80, des râles bronchiques à l'auscultation. La radiographie pulmonaire montre des micro-opacités dans les 2 champs, le coeur semble "gros". Au cours de la journée, il apparait une discrète cyanose péri-buccale et sous unguéale, une éruption de quelques éléments maculeux. Le foie a augmenté de volume depuis l'examen clinique initial : devant ce tableau on suspecte une infection, d'autant plus qu'il existe une tendance à l'hypoglycémie avec des dextrostix à 0,20 g - 0,30 g : on perfuse l'enfant avec du glucosé à 10 %, les dextrostix se maintiennent alors autour de 0,45 g. L'alimentation orale par du lait artificiel est commencée dés le 1er jour. La tolérance alimentaire est médiocre.

Au 2ème jour de vie, la polypnée persiste, les résidus gastriques augmentent : on traite l'enfant par du métoclopramide en injections intra-musculaires. Le soir, la suspicion d'infection se confirme : il existe une leucopénie à 5200 G.B., une augmentation des formes jeunes, une chute des plaquettes à 80000. Devant la modification de l'hémogramme, devant l'existence des micro-opacités des 2 champs pulmonaires, des signes cliniques d'infection, on décide de traiter l'enfant par de la colistine associée à la céphaloridine et à la nystatine. La méthémoglobinémie, dosée de façon systématique chez les enfants recevant du métoclopramide est à 2,3 % soit 0,59 g pour 100 ml de sang.

Au 3ème jour de vie, la cyanose péribuccale persiste toujours. Un nouveau dosage de méthémoglobine montre un taux à 8,2 % soit 1,8 g pour 100 ml de sang : ce taux est suffisant pour expliquer la cyanose. L'activité diaphorasique est égale à 1,2 unités Hegesh.

Au moment de la méthémoglobinémie, la glycémie reste basse (0,32 g) malgré un apport suffisant de protides et de glucides, la calcémie est normale à 83 mg, la magnésémie normale, le pH = 7,36, pCO2 = 38, B.E. =-0 3,5. Tous les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs sauf la culture du méconium qui est positive à E. Alcalescens, streptocoque D, muguet.

L'antibiothérapie est changée : l'enfant reçoit de l'ampicilline gentamicine à partir du 4ème jour. Il a toujours des résidus gastriques, mais n'a pas de diarrhée. On note quelques mouvements anormaux des paupières.

Dans les jours qui suivent, la cyanose est discrète, mais persistante : devant la persistance de cette cyanose, associée à une polypnée et une image radiologique de coeur "un peu gros", on évoque également l'hypothèse d'une cardiopathie.

Au 6ème jour, on arrête le métoclopramide.

Au 9ème jour, la cyanose a complètement régressé. On arrête l'oxygénothérapie, l'antibiothérapie. On écarte définitivement le diagnostic de cardiopathie.

Evolution clinique favorable, sans autre incident par la suite.

OBSERVATION I4 - Anne-Laure V... est née le 20-9-75 au terme d'une grossesse gemellaire de 38 semaines (jumelle 2ème née), pesant 1200 g.

La grossesse est marquée par l'existence de métrorragies du 1er semestre, un cerclage de col au 5ème mois, une leucorrhée une semaine avant l'accouchement, traitée.

L'accouchement se fait par voie basse, la présentation d'abord transverse, puis céphalique, le liquide amniotique est clair. Le coefficient d'APGAR est à 5 à la naissance, 8 à la première minute;

A la naissance, l'enfant est pâle et polypnéique, le dextrostix inférieur à 0,25 g : il reçoit 10 ml de glucosé à 10 % en I.V.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant est rose, sans signe clinique anormal. La tendance hypoglycémique s'accentue dans les heures qui suivent, les dextrostix sont blancs, on traite l'enfant par du glucosé à 30 %. On note d'autre part, plusieurs changements de teint, une cyanose modérée, sans apnée, l'ictère débute : la bilirubine est à 54 mg à la 12ème heure : on met l'enfant en photothérapie. Par ailleurs, l'examen clinique est normal. La tolérance alimentaire est médiocre, l'enfant reçoit du métoclopramide en injections intra-musculaires. Il n'y a pas d'acidose métabolique, la N.F.S. est normale, mais on note une érythroblastose à 114 %. Devant ce tableau on suspecte une infection. La P.L. est faite, elle est normale. Le dextrostix est blanc dés qu'on arrête la perfusion de glucosé.

Au 2ème jour, l'enfant est rose sous 24 % de FiO2. Les résidus gastriques augmentent, on note une éruption punctiforme sous photothérapie. On contrôle la N.F.S. : l'érythroblastose est à 200 %. Sur le plan neurologique, le terme évalué est à 36 semaines, alors que le terme neurologique de la jumelle 1ère née est à 38 semaines : l'enfant semble hypotonique. Les changements de teint, l'hypoglycémie pourraient être expliqués par la grande dysmaturité de l'enfant plutôt que par une infection.

Au 3ème jour, la tolérance alimentaire est toujours médiocre, on diminue l'alimentation orale et on augmente l'apport parentérale.

Au 4ème jour, on note un teint ardoisé, une éruption papuleuse diffuse. On demande le dosage de méthémoglobinémie qui montre un taux à 15 % soit 3,4 g pour 100 ml de sang. La diaphorase est à 1,1 unités Hegesh.

Sur le plan infectieux : tous les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs, l'hémoculture, la P.L. sont négatives.

Au moment de la méthémoglobinémie, l'enfant n'a pas de diarrhée, n'a plus de résidus gastriques. La glycémie reste basse à 0,38 g, la calcémie normale à 97 mg, le pH à 7,39, pCO2 = 42, B.E. =-5, sa FiO2 = 24 %.

La seule médication est le métoclopramide en injectable.

Dans les jours qui suivent, la bilirubine augmente jusqu'à 180 mg au 10ème jour, nécessitant une exsanguinotransfusion.

OBSERVATION I5 - Jennifer G... est née le 19-6-75 au terme d'une grossesse de 31 semaines 5 jours, pesant 1400 g.

La mère 28 ans, avait des antécédents de cystite, de leucorrhées tenaces.

La grossesse est marquée par un cerclage du col à deux reprises, par des leucorrhées traitées par une association d'amphotéricine et de cycline. La mère est hospitalisée 2 jours avant l'accouchement pour menace d'accouchement prématuré.

L'accouchement est spontané, le liquide est clair, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est à 9 à la première minute. Le dextrostix est blanc à l'arrivée de l'équipe de transport nécessitant une perfusion de glucosé.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant présente des petits troubles respiratoires, un ictère précoce, un purpura, une hépatosplénomégalie : on suspecte une infection et l'enfant est traité par une association de colistine-céphaloridine. L'alimentation orale est complétée par une perfusion de glucosé.

L'ictère fonce rapidement, atteignant son maximum (130 mg de bilirubine) à la 43ème heure.

La N.F.S. est normale, les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs.

Au 2ème jour, la tolérance alimentaire est médiocre, l'enfant reçoit du métoclopramide en injections intra-musculaires.

Au 7ème jour : apparition brutale d'une entérocolite ulcéronécrosante avec diarrhées sanglantes, résidus gastriques verts, avec : des images de pneumatose de la paroi colique droite, un aspect ouaté de la F.I.D. Le traitement est uniquement médical jusqu'au 12ème jour où l'alimentation est reprise progressivement. On arrête le métoclopramide au 14ème jour.

Les antibiotiques sont arrêtés au 15ème jour.

La perfusion est arrêtée le 19ème jour.

Au 23ème jour, on note un aspect grisâtre de l'enfant avec cyanose sous-unguéale et des bradycardies, le dosage de méthémoglobinémie montre un taux de 19,7 % soit 2,27 g % la diaphorase est à 1,4 U.H. L'enfant reçoit depuis 24 h du métoclopramide en injectable pour de petits troubles digestifs.

Le jour de la méthémoglobinémie, la calcémie, la glycémie, la N.F.S., les gaz du sang sont normaux. Après B.D.M., la méthémoglobine est à 1,2 %.

L'évolution est marquée par une anémie assez importante, par une modification de la N.F.S. au 30ème jour, faisant mettre l'enfant sous antibiothérapie par prudence. On ne note pas d'autres accès de cyanose.

OBSERVATION I6 - Farid F... est né le 6-9-75 au terme d'une grossesse gemellaire de 38 semaines (jumeau 2ème né) pesant 2430 g.

La mère était traitée par de la thyroxine pour une hypothyroïdie : ce traitement est interrompu un an avant la grossesse actuelle.

La grossesse est marquée par une prise de poids importante de 19 kg, traitée par un régime sans sel, puis par du furosémide à partir du 7ème mois. Il n'y a pas d'albuminurie, pas d'hypertension artérielle. La gemellité est diagnostiquée au 7ème mois. Des contractions utérines apparaissent 15 jours avant l'accouchement, traitées par des antispasmodiques. La mère est hospitalisée 3 jours avant l'accouchement pour menace d'accouchement prématuré.

L'accouchement est spontané, le liquide amniotique est clair, la présentation céphalique. Le coefficient d'APGAR est à 10 à la 1ère minute.

A son arrivée au Centre de Puériculture, l'enfant a un bon examen clinique.

L'alimentation orale par du lait artificiel est commencée dès le 1er jour.

Dans les 48ères heures, on note une tendance aux régurgitations : on traite l'enfant par du métoclopramide en injections intra-musculaires.

Au 4ème jour, on trouve une méthémoglobinémie à 14 %, soit 2,2 g pour 100 ml de sang, sans cyanose, au cours d'un dosage systématique de méthémoglobine chez les enfants traités par du métoclopramide. L'activité diaphorasique est égale à 1,1 unités Hegesh. On arrête le métoclopramide.

Au 6ème jour, on refait un dosage de méthémoglobine qui montre un taux à 3,8 % soit 0,6 g %.

Au moment où le chiffre de méthémoglobinémie est le plus élevé, l'enfant a 0,45 g de glycémie, mais sa calcémie basse à 74 mg, ses gaz du sang, son hémogramme sont normaux. Tous les prélèvements bactériologiques d'entrée sont négatifs. Il est nourri au lait maternel.

VI- TABLEAUX RESUMANT LES FAITS PRINCIPAUX

I- CLINIQUES

II- BIOLOGIQUES

III- THERAPEUTIQUES

Observations	APGAR à 1'	Infection mère	Infection enfant	D.R.	Ictère	Résidus gastriques	Diarrhée	Troubles neurologiques	Cyanose	Hypoglycémie
Obs.n°1 2600 g 36 sI/2	8	0	j_4 gros foie ↗ GB ↓ plaquettes	0	modéré à j2	j4 = III ↕ aliment. orale	0	trémulations	j14 sous 40% d'02	0
Obs.n°2 2350 g 37 s.	10	infect. urinaire au 3°-5°-7° mois		0	discret	depuis j1 ↗ à j2 j4=résidus hémorr.	0	qqs pauses respir. changement de teint à j2	j2 sous 30% d'02	0
Obs.n°3 2225 g 37 s.	6	?	-jumelle inf. -hypoglycémie persistante -apnées -hyperexcit.	apnée à 22	?	?	j8=minime ↗ après	j3 à j8 état de mal convulsif.	j2 sous 35% d'02	depuis j1 ++++ difficile à corriger
Obs.n°4 1600 g 37 s.	8		suspicion entérocolite à j3 ↗ GB ↗ résidus	0	modéré	depuis j1 ↗ à j2	0	0	j13	depuis j1 +++
Obs.n°5 2000 g 36 s.	10	RPE=4 j → mère sous A.B.	-j2 = ↓↓ GB - ictère précoce - résidus	0	précoce import. 48 mg à H12	depuis j1	0 mouvem. anormaux convul.	0	j4	0
Obs.n°6 1570 g 38 s.	10		-liquide teinté -résidus - teint gris - Plts bactério +	0	sub-ictère à j1	+++	0	0	teint gris depuis j1	sévère précoce difficile à corriger

TABLEAU I_A

Note = DR = détresse respiratoire

Observations	APGAR à 1'	Infections mère	Infections enfant	D.R.	Ictère	Résidus gastriques	Diarrhée	Troubles neurologiques	cyanose	Hypoglycémie
Obs.n°7 2070 g 39 s.	10	0	liquide teinté D.R.	H5	marqué	+++ depuis j1	selles liquides j1 à j7	0	j7 sous 30% d'02	- ++++ - dextro blanc à la nais. - persistante (perfusion 12 j.
Obs.n°8 2320 g 38 s.	9	Fièvre 24H avant accht	-gros foie -pointe de rate -ictère précoce		marqué à j2 (180mg)	+++ depuis j1	0	0	j6	j1 = ++
Obs.n°9 2100 g 37-38 s	10	0	0	0	discret	+++ depuis j1	0	trémulations	j2 érythro cyanose	dextro limites
Obs.n°10 1550 g 37 s.5j.	9	Fièvre à l'accht.	-souffrance foetale -liquide teinté -hypoglycémie import.	-apnée -arrêt card. dans les 1ers jours	modéré	+++ depuis j1	0	trémulations	teint gris depuis j1	importante persistante
Obs.n°11 1990 g 37 s.	7	-infect. vaginales urinaires répétées -Fissuration PDE 5 j avant accht.		(+) à la naissance	marqué à j3 max. à j6	+++ depuis j1	0	0	j5	0

TABLEAU I_B

Observations	APGAR à 1'	Infections mère	Infections enfant	D.R.	Ictère	Résidus gastriques	Diarrhée	Troubles neurologiques	cyanose	Hypoglycémie
Obs.n°12 2000 g 38 s.	7	0	0	0	marqué à j5	+++ depuis j1	0	0	j3	0
Obs.n°13 2300 g 39 s.	10	0	j1=eruption gros foie opacités pulm. j2=↓ GB ↓Plaquettes ↗f. jeunes	0	discret	+++ depuis j1	0	mouvements anormaux des paupières	j1	+++ depuis j1 persistante (perfusion)
Obs.n°14 1200 g 38 s.	5	cerclage	changement de teint hypoglycémie erythroblastose	polypnée	précoce importante.	+++ depuis j1	0	changements de teint	j1	+++ depuis j1 persistante (perfusion)
Obs.n°15 1400 g 31s.5j.	9	cerclage leucorrhée	petits troubles respiratoires ictère précoce purpura gros foie grosse rate	0	précoce importante	+++ depuis j1 à j14 ++ à j22	0	0	j23	dextro blanc à H2
Obs.n°16 2400 g 38 s.	10	0	0	0	minime	regurgitations	0	0	0	0

TABLEAU I_C

OBS.	Bactériologie	N.F.S.	Hb g	Met. Hb %	Met. Hbg %	Dia-phorase	Bil. mg	Pa O_2 mm	PCO_2	B D	pH	Ca	Mg	Glycém.
1	j1 pyocyanique ds plt gastr. j13 strepto.D la copro j13 pyocyan. ds nez-gorge-anus.	GR=4,3M J13 GB=19400 Poly N= 59 Plaq=100 000 F. jeune= 0	j13 12,4g	j14 18 %	j14 2,23g %		71àj2 96àj4	j14 122 s/s 40% O_2	j14 43	j14 -4,5	j14 7,32	jI4 98		j0 0,45 j3 0,49 j14 0,77
2	j1 Klebsielle ds plt vaginal j7 Klébsielle de copro.	j7 GR= 5,17 M GB= 12.520 Poly N = 46 F.jeunes= 3	j7 15,15	j7 15 %	j7 2,27g %		j3 4,3		j7 50	j7 +1,5	j7 7,33	j4 97		j4 0,77
3	-pyocyanique de plt gastr. et oculaire de j4 à j20 -pyocyanique ds plt buccal à j30 -coproculture -	j8 GR = 5,7 M	j8 19,5	j8 20 %	j8 3,90g %			j8 120 sous 02	j8 29	j8 -8	j8 7,37	j8 80		j1 =0,03 0,12
4	-pyocyanique ds plt méconium à j1	j13 GR = 3,6 M GB = 10.600 Poly N = 50 F.jeune = 2 Plaq=330.000	j13 14,2	j14 17 %	j14 2,41g %	j18 2,3UH	j2 59 j4 73	j14 220 sous 100% O_2	j14 40	j14 -2	j14 7,37	j14 97		j13 0,42
5	tous les plts d'entrée sont négatifs (mère ayant A .B.)	j3 GR = 4,4 M GB = 4.400 PN = 44 F.jeunes = 0 Plaq=130.000	j3 17	j4 19,5%	j4 3,31g %	j8 1,9UH	H12 48 j4 86		j4 35	j4 -2,5	j4 7,40	j4 95		j4 0,64

TABLEAU II A

OBS.	Bactériologie	N.F.S.	Hb	Met. Hb %	Met. Hbg %	Dia-phorase	Bil. mg	PaO_2	PCO_2	B D	pH	Ca	Mg	Glycém.
6	Coli.non agglutiné ds plt gastriqué,gorge ECBU de j2-j3	j9 GR = 6,2 M GB =10.200 PN = 39 F.jeunes =0 Plaq=140000	j6 20,3	j6 10,5%	j6 2,13g %	1,1 UH	j3 48		j6 41	j6 1,5	j6 7,41	j6 97		j1= 0,13 j6= 0,35
7	Tous les plts d'entrée sont - E.Coli ds plt gastrique ds copro à j3	j7 GR = 5,28 M GB = 9.500 PN = 48 F.jeunes= 6 Plaq= 92000	j7 17	j7 8,6%	j7 1,46g %	j20 0,8 UH	j2 120	j7 85	j7 63	j7 +3	j7 7,36	j6 119	j8 12	j1= 0,25 j6= 0,32
8	Tous les plts d'entrée sont négatifs	j9 GR = 6,5 M GB = 11.200 PN = 49 F.jeunes= 0 Plaq= 180000	j9 20,6	j6 17,6 %	j6 3,6g %	j6 0,75 UH	j2 180	j6 60	j6 46,5	j6 -0,5	j6 7,35	j6 102		j6 0,86
9	Tous les plts d'entrée sont négatifs	j2 GR = 6,2 M GB = 10.200 PN = 74 F.jeunes= 0 Plaq=160000	j3 22	j3 13,6 %	j3 3 g %	j3 1,3 UH	j2 15	j3 220 sous 50 % d'O_2	j3 40	j3 -4,5	j3 7,33	j3 93	j2 21	j3 0,66
10	Tous les plts d'entrée sont négatifs. Aeromonas, staphylo ds selles méconiales à j2	j4 GR = 4,2 M GB = 5.800 PN = 76 F.jeunes= 0	j4 14,9	j4 10%	j4 1,49g %	j4 0,69 UH	j4 54		j4 47	j4 0	j4 7,36	j4 95		j4 0,11

TABLEAU II B

OBS.	Bactériologie	N.F.S.	Hb	Met. Hb %	Met. Hbg %	Dia-phorase	Bil mg	PaO_2	PCO_2	B D	pH	Ca	Mg	Glycém.
11	Moraxelle ds plts d'oreilles à j1. Citrobacter ds plts de peau à j1	j6 GB = 11600 PN = 5 F.jeunes= 0 Plaq=340000	j6 12,1	j6 22 %	j6 3,5 g %	j6 1,04 UH	j6 105	j6 84	j6 45	j6 -7	j6 7,34			j6 0,70
12	Tous les prélèvements d'entrée sont négatifs.	j2 GR = 3,8 M GB = 23800 PN = 8 F.jeunes= 0 Plaq=360000	j7 16	j7 11 %	j7 1,76g %	j7 1,12 UH	j5 73		j3 44	j3 0	j3 7,38			j6 0,62
13	Muguet,E.alcalescens strepto D dans plt de méconium à j1	j5 GB = 5200 PN = 70 F.jeunes= 1 Plaq= 80000	j4 24,1	j4 8,2 %	j4 1,8 g %	1,2 UH			j4 38	j4 -3,5	j4 7,36	83	21	j4 0,32
14	Tous les plt sont - à l'entrée. PL - Hémoculture -	j4 GB = 6800 PN = 42 F.jeunes= 2 erythroblastose à 10 % Plaq= 80000	j4 22,4	j4 15 %	j4 3,4 g %	1,1 UH	j4 121 j10 180		j3 42	j3 -5	j3 7,39	97		j4 0,38
15	Tous les prélèvements sont négatifs à l'entrée	j23 GR = 3,6 M GB = 18800 PN = 36 F.jeunes= 3 Plaq=290800	j23 11,3	j23 19,7%	j23 2,27g %	1,4 UH	H43 130					97		
16	Tous les prélèvements sont négatifs à l'entrée	j3 GR = 4 M GB = 10600 PN = 71 F.jeunes= 8 Plaq= 160000	j4 15,5	j4 14 %	j4 2,2 g %	1,1 UH	j3 52 j6 85		j3 30	j3 -5,5	j3 7,40	74		j3 0,45

TABLEAU II C

Obs.	Antibiotiques	Corticoïdes	Métoclopramide	Autres médications	Produits de soin	Alimentation
1	Colistine j4 à j7 Genta. j4 à j7 Nystatine	0	j6 à j16	Vit.C à partir de j7 B.D.M.	Aucun produit méthemoglobinisant connu	Lait maternel NAN Nido
2	Colistine 2j -11j Genta. 14j Ampicilline 26j Abiocine 6 j Nystatine	0	j2 à j7	Vit.C à partir de j7 Phénobarbital de j3-j13 B.D.M.	Dermacide savon glycériné	Lait maternel
3	Colistine Cephaloridine Gentamicine	ACTH 4 j. Hydrocortisone 26 j	?	Diazepam Phenobarbital Vit.C à partir de j7 B.D.M.	?	Lait maternel
4	Colistine j2 à j12 Gentamicine j2-j12 Nystatine	0	j1 à j12	Vit.C à partir de j7 gluconate de Ca ac. folique fumarate de fer B.D.M.	Merfene Betadine Dermacide Laits Biolane ou dermadouce	Lait maternel Aletina Nan Nidina
5	Colistine Cephaloridine Gentamicine Ampicilline Nystatine	0	j3 à j7	Phenobarbital B.D.M.	Solubacter Dermacide Betadine	Lait maternel
6	Colistine Gentamicine Nystatine	0	j1 à j12	B.D.M.	Merfene Betadine Dermacide Laits Biolane Dermadouce	Lait maternel
7	Colistine Cephaloridine Nystatine	0	j3 à j8	Vit.C à partir de j7 phenobarbital diazepam magnespasmyl B.D.M.	Aucun produit méthémoglobinisant connu	Lait maternel

TABLEAU III A

Obs.	Antibiotiques	Corticoïdes	Metoclopramide	Autres médications	Produits de soin	Alimentation
8	Ampicilline Gentamicine Nystatine	0	j2 à j9	B.D.M. Vit.C à partir de j 7.	Merfene Betadine Dermacide Biolane Dermadouce Hexomedine	Lait maternel
9	0	0	j2 à j5	B.D.M. Vit.C à partir de j7	Biomousse Savon glycériné	Lait maternel
10	Colistine Cephaloridine Gentamicine Nystatine	ACTH Solumedrol Synactene	j2 à j3	Furosemide B.D.M. Vit.C à partir de j7	Biomousse Savon glycériné	Lait maternel
11	Ampicilline Gentamicine	0	A partir de j2	B.D.M. Vit.C à partir de j7	Biomousse Dermacide Betadine Savon glycériné	Lait maternel
12	0	0	j2 à j7	Vit.C à partir de j7	" "	NAN
13	Colistine Cephaloridine	0	j2 à j6	Vit.C à partir de j7	" "	NAN
14	0	0	j1 à j3	Vit.C à partir de j7	" "	Lait maternel
15	Colistine Cephaloridine	0	j1 à j14 et j22	Vit.C à partir de j7. B.D.M.	" "	Lait maternel
16	0	0	j2 à j4	Vit.C à partir de j7	" "	Nativa

TABLEAU III B

De ces tableaux nous pouvons noter les faits suivants :

1- 14 enfants/16 → Retard de croissance intra-utérin d'après les courbes de LEROY) :
   7 → à terme
   7 → prématurés.

2- 2 enfants/16 → prématurés dont le poids de naissance concorde avec le terme d'aprés les courbes de LEROY).

3- 12 enfants/16 — coefficient d'APGAR $\geqslant$ 8 à 1'

4- 3 jours $\leqslant$ âge $\leqslant$ 23 jours

5- 13 enfants/16 → suspicion d'infection

6- 14 enfants/15 → résidus gastriques

7- 10 enfants/16 → hypoglycémie

8- 8,2 % $\leqslant$ methemoglobine $\leqslant$ 22 %
   1,46 g % $\leqslant$ " $\leqslant$ 3,90 g %

9- 0,69 UH $\leqslant$ diaphorase $\leqslant$ 2,3 UH

10- 12 enfants/16 — antibiothérapie (colistine dans 10 cas)

11- 15 fois/15 → metoclopramide

12- 1 fois/16 → trichlorocarbanilide.

VII- DONNEES DE LA LITTERATURE PEDIATRIQUE

(Résultats normaux et pathologiques)

Depuis fort longtemps, les auteurs se sont intéressés au problème posé par la Methemoglobinémie.

L'une des toutes premières observations, publiée par STOKVIS en 1902, concerne une methémoglobinémie chronique au cours d'une diarrhée persistante chez un adulte (53).

D'autres travaux ont été réalisés depuis. La plupart mettent en évidence chez le nouveau-né et le jeune nourrisson une sensibilité particulière à la méthémoglobinémie.

KRAVITZ et ELEGANT en 1956 (29) ont étudié une série de prématurés et de nouveau-nés considérés comme sains, de nourrissons plus âgés, d'enfants et d'adultes. Les taux de méthémoglobinémie trouvés chez les prématurés sont significativement plus élevés que ceux des nouveau-nés à terme ; et ceux des nouveau-nés à terme plus élevés que ceux des nourrissons ou des enfants plus âgés ou des adultes. Pour KRAVITZ, les taux de méthémoglobinémie trouvés chez les prématurés aprés quatre semaines de vie, et chez les nourrissons plus âgés, sont comparables aux taux des enfants plus âgés et des adultes. De plus, KRAVITZ signale que les taux de méthémoglobinémie les plus élevés chez les prématurés sont trouvés entre leur 2ème jour de vie et leur 7ème jour : cette augmentation est faible et insuffisante pour provoquer une cyanose. Tableau → cf page suivante.

Méthémoglobinémie des prématurés, nouveau-nés à terme, nourrissons, enfants et adultes selon KRAVITZ (29).

Méthémoglobine en % de l'hémoglobine totale					
	Nbre de cas	Nbre det.	Moyenne	Extrêmes	Ecarts
Prématurés 0-7e j.	24	28	2,3	0,03-4,4	± 1,26
Prématurés 7e-72e j.	18	23	2,2	0,02-4,7	± 1,07
Nouveau-nés 1°-10ej.	25	30	1,5	0,00-2,8	± 0,81
Nourrissons 1 mois(1 an (	8	8	1,2	0,17-2,4	± 0,78
Enfants 1-14 ans	35	35	0,79	0,00-2,4	± 0,62
Adultes 15-78 ans	27	27	0,82	0,00-1,9	± 0,63
Méthémoglobine en g/100 cc					
Prématurés 0-7e j.	29	34	0,43	0,02-0,83	± 0,07
Prématurés 7e-72e j.	21	29	0,31	0,02-0,78	± 0,19
Nouveau-nés 1°-10ej.	39	39	0,22	0,00-0,58	± 0,17
Nourrissons 1 mois(1 an (	8	8	0,14	0,02-0,29	± 0,09
Enfants 1-14 ans	35	35	0,11	0,00-0,33	± 0,09
Adultes 15-78 ans	30	30	0,11	0,00-0,28	± 0,09

Différents facteurs semblent intervenir dans cette sensibilité particulière des nouveau-nés et des jeunes nourrissons à la méthémoglobinémie.

BETKE (5,6) a montré que l'hémoglobine foetale est une fois et demi plus oxydable que l'hémoglobine adulte. Si l'oxydabilité du sang adulte était considérée comme l'unité, on observerait avec le sang du nouveau-né une oxydabilité de 2,5 avec les nitrites, de 1,5 avec le ferricyanure de K.

La prématurité semble également jouer un rôle important. KRAVITZ (29), MASTELLA (33) trouvent un taux de Méthémoglobinémie significativement plus élevé chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme. De même, au cours d'une épidémie de méthémoglobinémie dans un service de nouveau-nés, FISH (17) signale que 12 enfants sur 18 ont leur poids de naissance inférieur à 2500 g : les enfants de faible poids semblent plus exposés. Peut-être un autre facteur interviendrait-il également. En effet, ces enfants de faible poids de naissance séjournent plus longtemps à l'hôpital que les autres nouveau-nés, de ce fait, ils se trouvent exposés aux toxiques pendant plus longtemps.

Le jeune âge semble également être un facteur favorisant : la majorité des publications sur les méthémoglobinémies acquises concerne des nourrissons très jeunes. Dans les onze observations d'AUSSANNAIRE (2) sur la méthémoglobinémie provoquée par l'eau de canalisation urbaine, il s'agit de jeunes nourrissons de 22 jours à 65 jours d'âge. De même, dans l'article de CAILLE (9) sur la méthémoglobinémie au cours ou au décours des diarrhées, l'auteur note également le jeune âge des enfants : le plus jeune a 22 jours de vie, le plus âgé a 33 jours ; et aussi leur faible poids : toujours inférieur à 2500 g., deux des enfants sont prématurés, les deux autres nés à terme. Dans l'article de PONTE et RICHARD (38) sur le rôle étiologique du Trichlorocarbanilide, les sept observations concernent des enfants âgés de 2 jours à 7 jours.

PIHLAJA (36) pense que l'anoxie périnatale peut également jouer un rôle. Dans son étude du taux de méthémoglobine trouvé chez 81 nouveau-nés en bonne santé et de l'effet de l'acide ascorbique sur la réduction du taux de méthémoglobine, il a trouvé que les enfants ayant eu une détresse périnatale, ont un taux de méthémoglobine plus élevé, de façon significative, par rapport aux témoins.

Taux de méthémoglobine en % de l'hémoglobine totale en fonction de l'APGAR d'après PIHLAJA.

	Nbre de cas	APGAR	Moyenne	Extrêmes	Ecart
nouveau-nés :					
0-24 h	12	2-- 7	0,95	0,31-1,58	± 0,11
4- 7 j	12	2 - 7	0,88	0,25-1,27	± 0,08
0-24 h	69	8 -10	0,72	0,21-1,52	± 0,04
4- 7 j	69	8 -10	0,73	0,00-1,35	± 0,04

L'hypoglycémie que l'on rencontre assez fréquemment en néo-natologie interviendrait également : ROTH cité par RICHARD (40), montre que la nitrémie est diminuée par la présence du glucose.

Pour TONZ (54), l'hypocalcémie aggraverait la méthémoglobinémie.

A côté de ces désordres métaboliques, de nombreuses publications rapportent des cas de méthémoglobinémie survenue au cours ou au décours des troubles digestifs. L'une des premières observations remonte à 1902 où STOKVIS (53) publie le cas d'un homme de 33 ans présentant une méthémoglobinémie chronique au cours de troubles digestifs prolongés : "cyanose autotoxique enterogene". D'autres auteurs ont publié des cas semblables qui guériraient par désinfection intestinale.

CORNBLATH et HARTMANN (10) ont montré que les bactéries intestinales du nourrisson transforment facilement in vivo les nitrates en nitrites.

De trés nombreux germes sont doués d'un fort pouvoir nitrifiant : toutes les entérobactéries, les colibacilles, les staphylocoques, les bacilles subtilis .....

Cette pullulation microbienne se produit volontiers au niveau du grêle terminal et du colon où les bactéries sont particulièrement abondantes : ainsi chez un enfant porteur d'une colostomie, 600 mg de nitrates administrés per os ne provoquent pas de méthémoglobinémie, mais 200 mg par la colostomie provoquent l'apparition d'une cyanose méthémoglobinémique (10).

La prolifération microbienne est d'autant plus intense que le pH gastrique est élevé (BERGEL (4), BOUISSOU (8), FLANDRE (18), FERRANT (16), KNOTECK (28), MERLIO (34)) : tant que l'estomac contient du lait, il n'y a pas d'acide chlorhydrique libre. Les résidus gastriques favorisent donc la prolifération microbienne en diminuant l'acidité gastrique.

L'apport de laits secs contenant des spores de Bacilles Subtilis réduisant activement les nitrates en nitrites, aggraverait encore cette situation.

La présence de germes intestinaux à haut pouvoir nitrifiant est d'autant plus dangereuse que l'alimentation peut apporter des quantités exagérées de nitrates : de nombreuses observations rapportent les cas de méthémoglobinémie provoquée par l'eau de canalisation urbaine (AUSSANAIRE (2), MERLIO (34), VERGER (56), VIGIL J. (57), SIMON L. (52)), par l'eau de pluie (RICHARD (40), VERGER (55)), par l'eau de puits (BOUISSOU (8), DELAITRE (11)), par la soupe de carottes (L'HIRONDEL (31), SIGNORET N. (50)), par les épinards (SIMON CL. (51)).

Beaucoup d'auteurs ont publié des observations de méthémoglobinémie survenue au cours ou au décours de gastro-entérites infantiles : Pour FLANDRE (18) il s'agirait de germes

mutants capables de produire des nitrites à partir de protéines. WORM (59) et ZANESCO (61) émettent les mêmes hypothèses. Le cas de la méthémoglobinémie survenue au cours d'une hernie étranglée rapporté par QUILLIAN (39) peut faire l'objet d'une hypothèse analogue.

Pour CAILLE (9), qui rapporte 4 observations de méthémoglobinémie survenue au cours ou au décours de diarrhée, la diarrhée n'est pas en cause par son retentissement métabolique, mais par les modifications de la flore microbienne. Sur les 4 observations de LAMAGNERE (30) sur la méthémoglobinémie acquise, trois comportent des troubles digestifs : l'auteur pense que ces troubles ont pu entrainer une méthémoglobinémie, mais le mécanisme reste obscur, et la prolifération de bactéries nitrifiantes reste hypothétique, d'autant plus que les germes retrouvés sont les plus divers, et que les coprocultures ne sont pas toujours positives.

ROSS et DESFORGES (44) ont dosé in vitro la méthémoglobine formée dans diverses conditions par l'action des nitrates de Na sur le sang du cordon de 18 nouveau-nés et de 20 adultes : les résultats obtenus suggérent la possibilité d'un déficit transitoire d'un ou de plusieurs systèmes réducteurs physiologiques.

BARTOS et DESFORGES (3) entreprennent de doser l'activité diaphorasique à DPNH dépendant, qui est l'enzyme principal qui catalyse la méthémoglobine en hémoglobine, chez des prématurés, des nouveau-nés à terme, des nourrissons plus âgés, des adultes, pour voir s'il existe une corrélation entre un possible déficit en activité diaphorasique et la sensibilité particulière de ces jeunes nourrissons et nouveau-nés à la méthémoglobinémie.

Le tableau suivant montre que l'activité diaphorasique est significativement plus basse chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme, plus basses chez les nouveau-nés à terme que chez les nourrissons plus âgés.

Cette activité diaphorasique basse persiste pendant les quatre premiers mois de la vie où l'on note la particulière sensibilité des nourrissons à la méthémoglobinémie.

Taux de diaphorase en :
OD x 10^4/min/2,43 MG/Met.Hb/3ml de solution
(densité optique déterminée avec le spectophotomètre de BECKMAN D.U.

Groupes	Nbre de sujets	Age moyen (j.)	Extrêmes d'âge (j.)	Diaphorase moyenne + S.D.
Adultes	17			44,2 + 14,4
Prématurés	10	7	2-22	21,2 + 3,7
Nouveau-nés à terme	10	11	3-22	27,3 + 5,5
Nourrissons plus âgés	14	115	37-145	34,1 + 9,2

BARTOS et DESFORGES pensent donc que cette activité diaphorasique basse est un facteur déterminant dans la pathogénie des méthémoglobinémies chez les nourrissons.

MININNI (35), arrive à la même conclusion en faisant une recherche sur l'activité diaphorasique DPNH dépendante avec la méthode de SCOTT et GRIFFITH (48).

RICHARD (41) a étudié le taux de méthémoglobine réductase suivant la méthode de HEGESH (23), chez 164 enfants et adultes, pour suivre l'évolution de cette méthémoglobine réductase. Les prématurés ont un taux particulièrement bas, le taux moyen est inférieur à la moitié du taux de l'adulte.

Les nouveau-nés à terme ont en moyenne un taux un peu plus élevé. Chez certains de ces enfants, le taux peut être proche de celui rencontré dans les enzymopathies congénitales.

Chez les individus normaux, ces taux bas disparaissent souvent à l'âge de 3 mois, constamment à l'âge de 6 mois. Ce déficit explique la fréquence de méthémoglobinémie chez les nourrissons de moins de 3 mois.

Taux de NADH-Methémoglobine réductase en unités HEGESH (méthode de HEGESH) d'après RICHARD

Sujets normaux	Nbre	Moyenne	Valeurs extrêmes
Prématurés	26	1,4	0,4 - 2,5
Nouveau-nés à terme	22	1,8	0,5 - 3,3
Nourrissons 1 à 3 mois	20	2,2	1,1 - 3,6
3 à 6 mois	25	3,1	1,6 - 4,6
6 à 12 mois	24	3,5	2,3 - 4,7
Enfants 1 à 10 ans	19	3,3	2,3 - 4,6
Adultes	28	3	2,1 - 4,5
Méthémoglobinémies congénitales			
. Homozygotes	3		0 à 0,2
. Hétérozygotes	4		0,6 à 1,6

"La moindre accentuation des processus d'auto-oxydation peut déclencher l'apparition de la cyanose" (RICHARD) : des observations de méthémoglobinémie acquises ont été publiées où aucune cause toxique n'a été retrouvée : leurs auteurs (MININNI (35), RICHARD (42), NOBRE et Coll. (36)) les ont qualifié de "transitoires".

Le diagnostic différentiel entre méthémoglobinémie acquise ou congénitale ne peut être affirmé qu'après un dosage de méthémoglobine réductase pratiqué à l'âge de 6 mois.

Dans les méthémoglobinémies congénitales, l'activité diaphorasique peut être nulle ou réduite suivant les variantes génétiques (WEST et al (58), KAPLAN et BEUTLER (26), BLOOM et ZARKOVSKY (7)).

De même, les formes hétérozygotes peuvent poser des problèmes diagnostiques avec une méthémoglobinémie transitoire : (SCHNEEGANS E.(47)).

Ce déficit en activité diaphorasique dans les premiers mois de la vie fait que le jeune nourrisson est particulièrement exposé aux produits méthémoglobinisants : il existe une liste de produits connus (14).

Mais de nouvelles substances peuvent être employées soit directement sur l'enfant, soit pour la désinfection du linge, de la literie, des mains du personnel soignant ; leurs métabolites peuvent être méthémoglobinisant. YAFFE (60) du "Committee on Drugs" aux U.S.A. attire l'attention du personnel s'occupant des nouveau-nés de jeunes nourrissons sur le danger possible des produits nouveaux n'ayant pas encore fait leur preuve.

ROBSON (43), ARMSTRONG (1), rapportent des observations de méthémoglobinémie provoquée par le pentachlorophénol qui était utilisé pour la désinfection du linge, de la literie. FISH (17) cite une autre épidémie de méthémoglobine dans un service de nouveau-nés : différents produits sont soupçonnés, parmi lesquels se trouve le trichlorocarbanilide. PONTE et RICHARD (38), MARLARD (32) attirent l'attention sur le danger de ce produit utilisé chez les nouveau-nés. ZANESCO (62), signale l'effet méthémoglobinisant possible du métoclopramide qui agirait par l'intermédiaire de ses métabolites (63).

Tous ces auteurs signalent la difficulté de mener une enquête toxicologique. Dans le plus grand nombre de cas, il n'existe aucune preuve expérimentale, mais des présomptions, des faisceaux d'arguments tendant à prouver la responsabilité de tel ou tel produit.

Les cas de méthémoglobinémie où l'origine toxique est certaine, semblent avoir des taux de méthémoglobine plus élevés que ceux où l'origine toxique est seulement probable. (Voir tableau ci-dessous) :

Méthémoglobinémie dont l'origine toxique est :			
1- Certaine	Nbre de cas	Moy.de Met.Hb en %	Extrêmes
L'HIRONDEL (31)	15	moy = 49,33 %	10 % à 90 %
AUSSANAIRE (2)	6	24,57 %	14,4 % à 38 %
Lamagnere (30)	1	43,80 %	
2- Probable			
FISH (17)	16	15,01	
PONTE ET RICHARD (38)	6	moy en g % = 7,8 g %	extrêmes en g % 5,1 g % à 11,1g %

VIII- DISCUSSION

L'enquête sur la méthémoglobinémie chez les enfants de faible poids de naissance et considérés comme sains, menée par NOBRE et Coll. (36) à l'Institut de Puériculture, va nous servir de référence pour notre étude des cas de méthémoglobinémie avec cyanose.

Les dosages ont été pratiqués aux 6e, 18e, 30e jours pour suivre l'évolution de la méthémoglobinémie. Les résultats confirment que "le seuil d'apparition de la cyanose est situé autour de 10 % de la méthémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale". Les moyennes trouvées sont plus faibles que celles de KRAVITZ (29), sans doute les conditions d'élevage ont-elles changé. A signaler cependant que les prématurés étudiés par KRAVITZ recevaient de façon systématique 75 mg de Vit.C per os à partir du 7e jour, alors que ceux étudiés par NOBRE et Coll. (36) reçoivent systématiquement 250 mg de Vit.C à partir du 8ème jour. Les taux de méthémoglobine du 30e-40e jour montrent que les prématurés se rapprochent des nouveaunés à terme et des nourrissons vers le 40e jour. Pour KRAVITZ, ils s'en rapprochent vers l'âge de 3 semaines

Quelques enfants considérés comme sains par ailleurs, ont des taux de méthémoglobine supérieurs à 5 % jusqu'à 8,4 % mais ne présentent pas de cyanose.

Nos 16 cas de méthémoglobinémie avec cyanose appartiennent à la même population que celle étudiée par NOBRE et Coll. (36), c'est à dire, celle qui peut présenter dans les conditions normales des chiffres élevés de méthémoglobinémie : jusqu'à 8,4 % chez certains. Notre observation n° 7 a 8,6 % soit 1,46 g % ; notre observation n° 13 a 8,2 % soit 1,80 g %. La marge semble minime entre l'extrême limite de la normale et le pathologique.

Nous soulignons l'extrême jeune âge de nos cas : le plus jeune avait 3 jours de vie, le plus âgé 23 jours ;

leur faible poids de naissance compris entre 1200 et 2600 g. Deux sont prématurés, 7 des prématurés hypotrophiques, 7 des hypotrophiques à terme. Ils font donc partie de cette catégorie d'enfants considérée comme particulièrement exposée à la méthémoglobinémie essentiellement pour 2 raisons :

- leur activité réductasique de la méthémoglobine est égale ou inférieure à la moitié de celle des enfants plus âgés (3, 35, 41, 42) ;

- l'hémoglobine foetale qui constitue plus de 80 % de l'hémoglobine totale des prématurés au cours des premières semaines de la vie, est considérée comme plus oxydable que l'hémoglobine adulte (5,6).

A côté de ces 2 raisons admises par la plupart des auteurs, nous allons essayer de rechercher d'autres facteurs pouvant augmenter la méthémoglobinémie :

1- Nous pouvons écarter le diagnostic d'hémoglobinopathies M car ces malades ne réagissent pas au traitement par le B.D.M. Or, dans nos 16 observations, 12 enfants ont été traités par du B.D.M. : une seule injection a fait disparaitre la cyanose, les autres enfants ont guéri spontanément.

2- Il ne s'agit pas non plus de formes homozygotes de déficits congénitaux en diaphorase : ces formes sont rares, et l'on observerait des récidives de la cyanose. Or nos enfants n'ont présenté qu'un seul épisode de cyanose.

3- Par contre, nous ne pouvons pas éliminer totalement la possibilité d'une forme hétérozygote (47). Seule la persistance d'un taux bas à l'âge de 6 mois peut confirmer ce diagnostic.

Mais dans 13 cas, nous avons pratiqué le dosage de la diaphorase suivant la méthode de HEGESH (23,24) soit au moment de l'épisode de cyanose, soit dans les suites immédiates. Les taux varient entre 0,69 unités HEGESH à 2,3 unités HEGESH : limites considérées comme normales pour l'âge par RICHARD (42).

Nous n'avons pas dosé la diaphorase après l'âge de 6 mois. Les enfants n'ont pas d'antécédent familial de cyanose.

4- Faut-il évoquer l'état des enfants à la naissance et rattacher APGAR et méthémoglobine ? Douze enfants sur 16 ont un APGAR supérieur ou égal à 8 à la première minute. L'enfant n° 7 et l'enfant n° 11 sont les seuls à présenter des difficultés respiratoires dans les premières heures de la vie. Le facteur détresse périnatale (37) ne semble pas intervenir dans nos observations.

5- Les désordres biologiques peuvent également favoriser la méthémoglobinémie. Nous avons noté une calcémie basse à 74 mg dans l'observation n° 16, les autres enfants ont une calcémie comprise entre 80 mg et 119 mg. Cette relation calcium-méthémoglobine n'est d'ailleurs étayée que sur un seul travail (54) et de plus, on voit mal la relation qui pourrait les unir.

6- Il en est tout autrement de l'infection que nous ne séparerons pas de l'hypoglycémie étant donné les relations qui les unissent. 13 enfants sur 16 sont suspects d'infection sur des arguments anamestiques, cliniques ou biologiques. Ils ont présenté des troubles que l'on rencontre assez fréquemment en cas d'infection néonatale : hypoglycémie, résidus gastriques.

6 enfants (n° 3, 6, 7, 10, 13, 14) ont eu une hypoglycémie sévère persistante, malgré un apport suffisant de glucides et de protides. Les enfants n° 3 et n° 10 ont été traités en plus par des corticoïdes, de l'ACTH (ce qui est exceptionnel) dans le service. Les enfants n° 4, 8, 9 avaient des glycémies limites. L'enfant n° 15 avait un dextrostix blanc deux heures après sa naissance.

Pour ROTH, cité par RICHARD (40), l'hypoglycémie est un facteur favorisant. N'oublions pas que la plupart des enfants sont des dysmatures et que c'est dans cette population que se rencontre le plus grand nombre d'hypoglycémie.

7- Les troubles digestifs pour beaucoup d'auteurs interviendraient également.

Quatorze enfants sur 16 avaient des résidus gastriques, soit dans les jours qui ont précédé l'apparition de la cyanose, soit au moment de la cyanose. Le seizième enfant, lui, avait des régurgitations.

L'enfant n° 3 avait en outre une diarrhée minime au moment de sa méthémoglobinémie plus prononcée dans les jours qui suivaient, le prélèvement gastrique était positif au pyocyanique.

L'enfant n° 7 avait des selles molles jusqu'au jour de la méthémoglobinémie, le prélèvement gastrique et la coproculture étaient positifs à E. Coli.

L'enfant n° 5, 6 jours avant l'apparition de la cyanose, avait une entérocolite ulcéro-nécrosante qui a guéri par traitement médical.

Nos 16 observations, où nous avons trouvé des résidus gastriques dans quatorze cas, tendent à nous confirmer la fréquence de ces résidus dans la méthémoglobinémie. Mais s'agit-il d'une cause, d'un symptôme, ou d'un hasard ?

8- Restent les toxiques méthémoglobinisants. Aucun des enfants ne recevait de la soupe de carotte (31, 50). L'eau de coupage des biberons est une eau contrôlée, faiblement minéralisée (2, 8, 40, 52). Les nitrates apportées par l'alimentation ne semblent pas intervenir dans nos observations.

Nous avons recherché les produits qui pourraient provoquer une méthémoglobinémie aussi bien dans les produits de soin pour l'enfant que dans ceux utilisés pour la désinfection des mains du personnel soignant ou dans la désinfection du linge, de la literie, mais aussi dans les médicaments administrés à l'enfant. Douze enfants sur 16 étaient sous antibiothérapie : la colistine était donnée dans 10 cas ; l'ampicilline, la gentamicine, la céphaloridine ont été données, mais moins fréquemment. La nystatine a été associée de façon systématique à l'antibiothérapie. Le métoclopramide était retrouvé dans 15 cas sur 15.

Dans l'observation n° 5, du trichlorocarbanilide a été utilisé le premier jour de la vie pour la toilette de l'enfant, et la cyanose est apparue au 4ème jour.

Si nous comparons notre observation à l'observation n° 7 de PONTE et RICHARD (38) où la méthémoglobinémie est apparue 6 jours après l'application d'une pommade contenant du trichlorocarbanilide sur la section du cordon ombilical, le délai de 4 jours ne semble pas excessif, on pourrait incriminer le trichlorocarbanilide dans notre observation n° 5.

Nos taux de méthémoglobinémie sont compris entre : 8,2 % et 20 %, soit entre 1,46 g % et 3,60 g %.

Si nous prenons les observations de méthémoglobinémie avec cyanose où une cause toxique certaine a été retrouvée, nous voyons que les chiffres de méthémoglobinémie sont plus élevés :

. dans les 16 cas d'intoxication par les nitrates, 14 ont des taux supérieurs à 30 % (31) ;

. dans le cas d'intoxication par de l'aniline, le taux est égal à 43,8 % (30).

De même, dans les 5 observations où la responsabilité du trichlorocarbanilide est probable, sinon certaine, mais non prouvée expérimentalement (32, 38), les taux de méthémoglobine exprimés en grammes pour cent millitres de sang sont élevés : de 5,1 g % à 11,1 g %. Dans le cas d'intoxication probable par la phénacétine administrée à la mère pendant la grossesse : le taux est à 8,8 g %.

Nous rappelons que le taux maximum de méthémoglobine observé dans nos cas est de 3,6 g %.

Au cours d'une épidémie de méthémoglobine où on pourrait incriminer le trichlorocarbanilide et un autre désinfectant, les taux de méthémoglobine exprimés en pourcentage d'hémoglobine totale vont de 4,9 % à 30 % (17).

La difficulté de l'enquête toxicologique (1, 17, 43, 60) est telle que nous ne pouvons affirmer qu'il ne s'agit pas

de méthémoglobinémies toxiques dans nos cas. Mais le fait que les taux de méthémoglobinémie trouvés dans nos observations sont beaucoup plus modestes que ceux trouvés dans les méthémoglobinémies dont l'origine toxique est certaine est un argument contre cette hypothèse.

D'autre part, l'enquête de NOBRE et Coll. (36) nous montre que des nouveau-nés sains peuvent présenter une méthémoglobinémie transitoire sans cyanose, avec parfois des chiffres élevés jusqu'à 8,4 %

Nous pensons que nos observations rapportent des cas de méthémoglobinémie transitoire mais aggravé par l'existence de troubles qu'entraine l'infection : hypoglycémie, résidus gastriques.

Pourtant, parmi les drogues utilisées, le fait que le métoclopramide soit retrouvé 15 fois sur 15 est fort troublant : un travail italien montre que ce produit utilisé en injection intra-musculaire à la dose de 2 mg/kg peut provoquer une méthémoglobinémie avec cyanose (62,63).

Dans nos cas, les enfants reçoivent également du métoclopramide en injectable mais à la dose de 1 mg/kg. Ce produit est largement utilisé dans le service, et nous n'avons constaté que très peu de cas de méthémoglobinémie avec cyanose.

Par ailleurs, la jumelle 1ère née d'Anne-Laure (Observation n° 14), qui pèse 1000 g de plus que sa soeur a également reçu ce produit pendant la même période que sa soeur, n'a, cependant, pas présenté de méthémoglobinémie avec cyanose.

Par contre, le jumeau 1er né de FARID (Observation n° 16) qui pèse 50 g de moins que son frère, ayant reçu le produit pendant la même période que son frère, a un taux de méthémoglobine à 4 % alors que FARID a 14 % (le dosage de méthémoglobine a été pratiqué le même jour).

Il est donc très probable que le métoclopramide intervient comme cause de méthémoglobinémie : 15 fois sur 15 cas,

ce n'est pas une simple coïncidence. Mais ce produit utile pour hâter l'évacuation gastrique, n'est pas toxique pour tous les enfants. D'autre part, nous savons qu'il n'est pas méthémoglobinisant par lui-même, mais par ses métabolites (63). Une longue enquête sera nécessaire pour préciser la raison de l'effet secondaire du métoclopramide.

IX- CONCLUSIONS

Entre 1969 et 1975, il a été observé à l'Institut de Puériculture 16 cas de méthémoglobinémie avec cyanose.

1°) Le poids de naissance des enfants s'échelonne entre 1200 g. et 2600 g. ; deux sont des prématurés, sept des prématurés hypotrophiques, sept des hypotrophiques à terme. Douze enfants sur 16 ont présenté 1 coefficient d'APGAR supérieur ou égal à 8 à la première minute de vie.

2°) Au moment de la cyanose et du dosage de la méthémoglobine, l'âge varie de 3 jours à 23 jours. Treize d'entre eux sont suspects d'infection mais douze seulement ont reçu une antibiothérapie.

L'hypoglycémie est notée 10 fois : dans six cas, elle est sévère et persistante, dans trois cas elle est limite, dans un cas l'enfant a présenté une hypoglycémie grave (dextrostix blanc) deux heures après sa naissance. Quatorze enfants sur quinze ont eu des résidus gastriques au moment de la méthémoglobinémie ou avant. Quinze enfants sur quinze ont reçu du métoclopramide soit pendant soit quelques jours avant l'épisode de cyanose.

3°) La méthémoglobinémie varie de 8,2 à 22 pour cent d'hémoglobine totale soit 1,46 à 3,90 g. pour cent ml de sang total. L'activité diaphorasique de treize enfants sur seize a été dosée : elle varie de 0,69 à 2,3 unités HEGESH, ce qui correspond aux normes des prématurés.

Par ailleurs, la méthémoglobinémie a cédé facilement au traitement par le B.D.M. et ne récidive jamais. Parfois elle disparaît même sans traitement.

4°) La marge qui sépare la méthémoglobinémie avec cyanose de la méthémoglobinémie sans cyanose est infime. Ce n'est sans doute qu'une question de degré relevant de nombreuses causes.

Nous avons éliminé le diagnostic d'Hémoglobinopathies M, les formes homozygotes des déficits enzymatiques congénitaux, nous ne pensons pas non plus qu'il s'agisse d'hétérozygotes.

5°) Reste l'hypothèse d'une étiologie toxique.

. Le trichlorocarbanilide a été utilisé pour l'enfant n° 5. Or ce produit est considéré par PONTE ET RICHARD et par FISH comme toxique méthémoglobinisant.

. Le métoclopramide a été retrouvé 15 fois sur 15 : c'est plus qu'une simple coïncidence. Un travail italien a montré que ce produit à fortes doses peut être, par ses métabolites, méthémoglobinisant, chez les prématurés. Ce produit est donné fréquemment à l'Institut de Puériculture pour hâter l'évacuation gastrique des enfants dysmatures qui reçoivent dès le 1er jour d'importantes rations de lait de l'ordre de 90 à 100 ml par kg par jour, et qui de ce fait présentent souvent des résidus gastriques. C'est la raison qui explique le grand nombre de dysmatures de notre étude.

6°) L'épisode de cyanose est apparu au cours ou au décours d'une situation rendue précaire par l'infection, l'hypoglycémie, les troubles digestifs, les traitements multiples.

Nous pensons qu'il s'agit d'une intrication de différentes causes contribuant à faire déborder les capacités de réduction de la méthémoglobine de ces jeunes enfants, capacités qui sont moindres que celles d'un enfant plus âgé. En effet, leur activité réductasique est réduite de moitié chez les prématurés, et l'hémoglobine foetale serait plus oxydable que l'hémoglobine adulte.

Au cours de notre enquête, nous avons mis en évidence au 1er plan le métoclopramide. Si ce produit est vraiment responsable (ce qu'une enquête orientée dans ce sens devra prouver) les enfants soumis à ce traitement, doivent être particulièrement surveillés.

X- BIBLIOGRAPHIE

1- ARMSTRONG R.W., EICHNER E.R., KLEIN D.E. -
"Pentachlorophenol poisoning in a nursery for new born infant"
II. Epidemiologic and toxicologie studies.
J. Pediatrics 1969, 75, p. 317-325.

2- AUSSANAIRE M., JOLY C., POHLMANN A. -
"Methemoglobinemie acquise nourrisson par eau de canalisation urbaine".
Presse Médicale, n° 36, Sept. 1968, p. 1723.

3- BARTOS R., DESFORGES F.-
"Erythrocyte DPNH dépendent diaphorase levels in infants"
(Pediatrics. Vol. 37, n° 6 - june 1966) p. 991-993.

4- BERGEL J.P. - "Contribution à l'étude des méthémoglobinémies liées à une infection entérale.
A propos de 10 cas au cours d'une épidémie de gastro-enterites à E. COLI 0127 B8"
Thèse. Med. Paris, 1965.

5- BETKE K., GROESCHNER E., SCHALL H. -
"Empfindlichkeit von Hemoglobin A, S, C und gegenuber oxydation zu Methämoglobin"
Proc. 7 th. Cong. Europ. Soc. Haemat. London 1959.
Part II, 1073.

6- BETKE K., KLEINHAUER E., GARTNER C., SCHIEBE G. -
"Verminderung von Methämoglobin reduktion. Diaphorase Aktivitat und Flavinen im erythrocyten junger Säulingen".
Arch. Kinder. 1964, 1970, 66.

7- BLOOM G.E., ZARKOWSKI M.S. -
"Heterogeneity of the enzymatic defects in congenital Methemoglobinaemia"
New Engl. J. Med. 1969, 281, 919.

8- BOUISSOU et CLAVERIE - "Méthémoglobinemie par eau de puits"
(Toul. Med. 1956, 3, 253).

9- CAILLE B., HEROUIN Cl. - "La méthémoglobinémie au cours des diarrhées du nourrisson".
(J.P.P. 1969, pp. 319-327. Ed. Med. Flammarion. Paris)

10- CORNBLATH H., HARTMANN A. - "Methemoglobin in young infants"
(J. Pediatrics, 1948, 33, 421).

11- DELAITRE - "Deux cas de méthémoglobinémie par ingestion d'eau de puits".
(Arch. Franç. Ped. 10, n° 9, 1953).

12- DETTER J.C. et Coll. - "NADH diaphorase, an inherited variant associated with normal methemoglobin reduction" Amer. J. hum. Genet. 1970, 22, 100-104.

13- EVELYN K.A., MALLOY H.T. - "Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a single sample of blood" J. Biol. Chem. 1938, 126, 655.

14- FAIVRE M., ARMAND J., FAIVRE J. - "Méthémoglobinémies toxiques". 1970. Masson Ed. Paris.

15- FEIG S.A., NATHAN D.G., GERALD P.S., ZARKOWSKI H. - "Congenital Methemoglobinemia : the result of age dependent decay of Methemoglobin Reductase" Blood, Vol. 39, n° 3 (March), 1972.

16- FERRANT M., HEIDERWEIRT G. - "Méthémoglobinemie du jeune nourrisson". Arch. Fr. Ped. 1951, 8, 255.

17- FISH R.O., BERGLUNG E.B., BRIDGE A.G., FINLEY P.R., QUIE P.G., RAILE R. - "Methemoglobinemia in a hospital nursery" J.A.M.A. 185 ; 760 ; 1963.

18- FLANDRE M., COIFFIN R., DROPSY G., BERGEL J.P. - "Epidemie de gastroenterite à Escherichia coli 0127 B8. Arch. Fr. Ped. 1951, 8, 255.

19- GERALD P.S., COOK C.D., DIAMOND L.K. - "Hemoglobin M" Sciences, 16 Août 1957, 126, 300-301.

20- GERALD P.S. - "The electrophoretic and spectroscopic characterization of Hemoglobin M." Blood. Oct. 1958, 13, n° 10, 936-949.

21- GERALD P.S. et ELFROM M.L. - "Chemecal studies of several varieties of Hemoglobin M." Proc. Natl. Acad. Sci. 1961, 47, 1758.

22- GIBSON Q.H. - "The reduction of methaemoglobin in red cells and studies on the cause of idiopathic methaemoglobinaemia". Biochem. J. 1948, 42, 13-23.

23- HEGESH E., CALMANOVICI N., AVRON M. - "New method for determining ferrihemoglobin reductase (NADH methemoglobin reductase) in erythrocytes." J. Lab. Clin. Med. 1968, 72, 339.

24- HEGESH E., GRUENER N., COHEN S., BOCHKOVSKY R., SHURAL H.I. "A sensitive micromethod for the determination of methemoglobin in blood.
Clin. Chim. Acta. 1970, 30, 679.

25- KAPLAN J.C., LABIE D., SCHAPIRA G. - "Les méthemoglobinemies" Encyclopédie. Medico chirurgicale sang, 13007, D10, pages 1 à 6.

26- KAPLAN J.C., BEUTLER E. - "Electrophoresis of red cell NADH diaphorase in normal subjects and patients with congenital methemoglobinemia".
Biochem. Biophys. Res. Comman. 1967, 29, n° 4, 605-610.

27- KAPLAN J.C. - "Les systemes d'oxydo-réduction du globule rouge et leurs anomalies."
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1966, 6, 809.

28- KNOTEK Z., SCHMID P. - "Pathogenesis, incidence and possibilities of preventing alimentary nitrate methemoglobinemia in infants".
Pediatrics, 1964, 34,78.

29- KRAVITZ H., ELEGANT L.D., KAISER E. - "Methemoglobin values in premature and mature infants and children."
Amer. J. Dis. Child. 1956, 91, 1.

30- LAMAGNERE J.P., MERCIER C., LAUGIER J., GRENIER B., DESBUQUOIS G. -
"Les méthémoglobinemies acquises du nourrisson et de l'enfant".
Ann. Pediat. 1972, 19, 2, 107.

31- L'HIRONDEL J., GUIHARD J., MOREL C., FREIMUTH F., SIGNORET N., SIGNORET C. -
"Une cause nouvelle de méthémoglobinemie du nourrisson : la soupe de carottes."
Ann. Pediat. 1971, 18, 10, 625-632.

32- MARLARD L.D. - "Méthémoglobinemies acquises toxiques"
Thèse. Med. Lille. 1973.

33- MASTELLA G., BUFFATI G., MANTOVANELLI S. - "La méthémoglobinemia nei prematuri et nei nati a termine del cordo dolle anna de vita et nei thalase mei."
Lattante, 1966, 37, 49.

34- MERLIO M. - "Causes inhabituelles de la méthémoglobinémie du nourrisson (ingestion d'eau de canalisation urbaine)".
Thèse Med. Bordeaux. 1966. n° 25.

35- MININNI G. - "Deficienza di attivita diaforasica nel neonato".
Rev. Clin. Pediat. 1963, 71, 5, 284.

36- NOBRE R., CRUMIERE C., NARBOUTON R., COLIN J. -
"La méthémoglobinémie transitoire du prématuré".
Ann. Pediat. 1974, 21, n° 6-7, 531-536.

37- PIHLAJA T., VALIMAKI I., YRJANA T. -
"Effect of peroral Ascorbic Acid on blood methemoglobin of New-born Infants".
Biol. Neonat. 13, 62-67 (1968).

38- PONTE C., RICHARD J., BONTE C., LEQUIEN P., LACOMBE A. -
"Methemoglobinemie chez le nouveau-né. Discussion du rôle étiologique du trichlorocarbanilide".
Ann. Pediat. 1974, 21, n° 4, 359-365.

39- QUILLIAN W.W. - "Methemoglobinemia associated with intestinal strangulation obstruction in the new-born infant"
J. Pediat. 1958, 53, 737.

40- RICHARD J. - "Methemoglobinemie par eau de pluie".
Rev. Prat. 3, 1963.

41- RICHARD J., MOINET J. - "Dosage de la NADH méthémoglobine reduction par la méthode de HEGESH. Evolution dans le ler âge. Conséquences cliniques."
Pediatrie. 1969, 24, 988-989.

42- RICHARD J., MOINET J. - "Evolution de la NADH méthémoglobine reductase chez le nourrisson".
Acta Paediatrica Belgica. Vol. 24, fasc. 3-4, 1970.

43- ROBSON A.M., KISSANE J.M., ELVICK N.H., PUNDAVELA L. -
"Pentachlorophenol poisoning in a nursery for new-born infants".
I- Clinical features and treatment.
J. Pediatrics, 1969, Vol. 75, n° 2, pp. 309-316.

44- ROSS J.D., DESFORGES J.F. - "Reduction of methemoglobin by erythrocytes of cord blood further evidence of deficient enzyme activity in newborn period".
Pediatrics, 1959, 23, 718.

45- ROSS J.D. - "Deficient activity of DPNH dependant methemoglobin diaphorase in cord blood erythrocytes".
Blood. Vol. 21, n° 1. January 1963.

46- SCHAISON G. - "Comment comprendre les méthémoglobinémies"
G.M. de France. Tome 80, n° 33, 26.10.73, pp. 5437-5440.

47- SCHNEEGANS E., HASSELMANN J.L., LUTZ D., GUILLEMETTE J. -
"La methemoglobinemie congenitale enzymatique, à propos d'une forme heterozygote chez un nouveau-né".
Ann. Pediat. 1971, n° 12, 771-776.

48- SCOTT E.M. et GRIFFITH I.V. -"The enzymic defect of hereditary methemoglobinemia diaphorase".
Biochim. Biophys. Acta. 1959, 34, 584.

49- SCOTT E.M. - "The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia.
J. Clin. Invest. 39, 1176, 1960.

50- SIGNORET N. - "Méthémoglobinemies par la soupe de carottes"
Thèse Med. Caen, 1970.

51- SIMON Cl. - "Intoxication par les nitrites après ingestion d'épinards. (Une forme de méthémoglobinemie)."
Arch. Franç. Pediat. 1966, 23, 231.

52- SIMON L. - "Uber Vorkommen. Pathogenese und Moglichkeiten zur prophylaxe der durch nitrit verursachten Methämoglobinämia".
Zachr. Kinderheilkde, 1964, 91, n° 2, 124-138.

53- STOKVIS B.J. - "Autotoxische enterogen cyanose"
Intern. Beitr. inn. Med. 1902, 1, 597.

54- TONZ O. - "The congenital methemoglobinemia"
Hemat. 1968, n° 28, S. Karger Ed. Basel. New-York.

55- VERGER P., GUILLARD J.M., SANDLER B. et MERLIO M. - "Methemoglobinemie par absorption d'eau de pluie. Discussion Pathogenique".
Arch. Fr. Ped. 1960, 17, 122.

56- VERGER P. et Coll. - "Methemoglobinemie acquise du nourrisson par eau de canalisation urbaine".
Arch. Fr. Ped. 1966, 23, 1099.

57- VIGIL et Coll. - "Nitrates in municipal water supply cause methemoglobinemia in infant".
Publ. Hlth. Rep. (Wash.) 1965, 80, 1119.

58- WEST C.A., GOMPERTS B.D., HUEHNS E.F., KESSEL I., ASHBY J.R. "Demonstration of an enzyme variant in a case of congenital methemoglobinemia".
Brit. Med. J. 1967, 4, 212.

59- WORM J. - "Methaemoglobinaemi ved entoris hos et spaedbarn med Turner's syndrom.
Ugeskr. Laeg. 1964, 126, 1331.

60- YAFFE S.J. - "Hazards of landry products used in the new born nursery".
Pediatrics. Vol. 48, n° 6. December 71, 988-989.

61- ZANESCO L. - "Gastroenterite da Escherichia Coli con methemoglobinemia".
Minerva Pediat. 1964, 16, 1012.

62- ZANESCO L., AGOSTI E. - "Effet mothemoglobinisant du métoclopramide chez le nouveau-né"
Atti della Soc. Med. Chir. di Padova, 1967, 42, 458-463.

63- ZANESCO L., CARLI M. - "Sur l'existence d'un métabolite à action méthémoglobinisante".
Acta Pediat. Lat. Reggio Emila, 1970, 23, 34-39.

64- ZIPURSKY A., BROWN E.J., LEVINE G.B., ISRAEL E.G. - "Erythrocyte diaphorase activity in the newborn".
Amer. J. Dis. Child. 1962, 104, 536.

VU : LE DOYEN

H. JEROME

VU : LE PRESIDENT DE THESE

P. SATGE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR D'ACADEMIE

J. FREZAL